

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ (Обзор литературы)

Наиболее приемлемым для клиницистов является определение боли, предложенное Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 1994 г.: «Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [1]. В дальнейшем предлагалось большое количество вариантов определения боли. «Боль — мультисистемная реакция организма, протекающая в рамках физиологических (защитный рефлекс) или патофизиологических (один из синдромов какого-либо заболевания) процессов и направленная на восстановление гомеостаза или реализацию патологической доминанты».

В настоящее время в мировой литературе преобладает точка зрения о целесообразности деления боли на ноцицептивную и невропатическую [2,3,4,5]. Ноцицептивная боль вызвана активацией ноцицепторов при тканевом повреждении, соответствует степени тканевой деструкции и длительности заживления. Невропатическая боль (НБ) — это боль, вызванная повреждением периферической или центральной нервной системы (или обеих), сопровождающаяся нарушениями чувствительности. К НБ относятся все болевые синдромы, развивающиеся при заболеваниях и травмах нервной системы [6,7,8].

Боль представляет собой особого рода неприятное ощущение, реализующееся специальной системой болевой чувствительности и эмоциональными структурами головного мозга. Она сигнализирует о воздействиях, вызывающих повреждение мозговой ткани, или об уже существующих повреждениях, возникших вследствие действия внешних повреждающих факторов или развития патологических процессов в тканях. Восприятие и передачу болевого сигнала осуществляют ноцицептивные системы. Болевые сигналы вызывают адаптивный ответ — реакцию, направленную на устранение ноцицептивного (болевого) воздействия либо самой боли, поэтому в нормальных условиях боль играет роль важнейшего физиологического механизма защиты. Люди, не воспринимающие болевой чувствительности вследствие врожденной или приобретенной патологии нервной системы, не замечают повреждений, что может привести к тяжелым последствиям.

Помимо описанной выше физиологической боли, существует патологическая боль. Главным биологическим критерием, отличающим патологическую боль от физиологической, является ее дезадаптивное и патогенное действие для организма. Непреодолимая, тяжелая, хроническая патологическая боль вызывает психические и эмоциональные расстройства и дезинтеграцию деятельности центральной нервной системы, нередко она приводит к суицидальным попыткам. Патологическая боль обуславливает развитие структурно-функциональных изменений и повреждение во внутренних органах, в сердечно-сосудистой системе. Нарастающая по интенсивности патологическая хроническая боль влечет за собой после первоначального подъема падение содержания катехоламинов в надпочечниках и сердце,

истощение симпатoadреналовой системы, значительное ослабление сократительной функции миокарда вплоть до дилатационного паралича сердца. Хроническая патологическая боль вызывает дистрофические изменения тканей, нарушения вегетативных функций и деятельности эндокринной системы, вторичный иммунный дефицит. Во многих случаях патологическая боль принимает значение подлинной болезни. Кроме указанных биологических различий, патологическая боль отличается от физиологической особенностями своего проявления и механизмами своего осуществления. Патологическая боль может возникать как при патологии внутренних органов, так и при патологии самой нервной системы. На первом Международном конгрессе по боли J. J. Bonica (Флоренция, 1975) отметил, что выяснение природы и механизмов патологической боли представляет собой специальную задачу, для решения которой недостаточно использовать физиологические подходы.

Проявления патологической боли

Патологическая боль проявляется в виде ряда характерных признаков и феноменов, которых нет при физиологической боли. К признакам патологической боли относятся:

- 1) каузалгия (интенсивная, жгучая, непереносимая боль); гиперпатия (сохранение сильной боли после прекращения провоцирующей стимуляции);
- 2) гипералгезия (сильная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны повреждения);
- 3) аллодиния (провокация боли при действии не болевых раздражений — прикосновение и др.);
- 4) расширение и появление новых рецепторных зон, стимуляция которых вызывает приступы боли;
- 5) отраженные боли;
- 6) возникновение при болевых синдромах приступов боли в результате действия неконтактных раздражителей (например, сильный звук);
- 7) постоянная непреходящая боль, независимая от стимуляции;
- 8) спонтанные приступы боли без провокации;
- 9) нарастание интенсивности боли во время спровоцированного или спонтанного приступа.

Примечательны также особенности протекания приступов боли: нередко взрывное начало и почти мгновенное достижение максимума, либо медленное нарастание интенсивности. Специальный интерес представляет *anaesthesia dolorosa* — ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности, и фантомно-болевой синдром — ощущение боли в несуществующей конечности после ее ампутации, а также после обширной деафферентации, при отрыве корешков плечевого сплетения и при перерыве спинного мозга. Тяжелая боль может сохраняться после заживления тканей и удаления или блокады периферических эктопических очагов боли (например, после удаления невромы культы).

Источники патологической боли

Периферическими источниками раздражений, вызывающих патологически усиленную боль, могут быть тканевые болевые нервные окончания (ноцицепторы) при повышении их возбудимости и значительной активации. Такие условия возникают при воспалительных процессах в тканях, действии продуктов распада тканей. Под влиянием биологически активных веществ, продуцирующихся при патологи-

ческих тканевых процессах, значительно повышается возбудимость ноцицепторов. Последние приобретают способность реагировать на различные раздражения, даже на те, которые в нормальных условиях не вызывают боли, и находиться в активном состоянии после прекращения прямого воздействия (явление сенситизации нейронов).

Источниками интенсивной и длительной ноцицептивной (болевого) стимуляции с периферии являются также хронически повреждаемые нервы (например, при сдавливании рубцом, разросшейся костной тканью и т.д.), регенерирующие афферентные нервы, дегенерированные волокна и др. При повреждении нервы становятся весьма чувствительными к различным воздействиям, даже к тем, на которые они не реагируют в нормальных условиях (например, к ионам калия и адреналину). Поврежденные участки нервов приобретают свойства эктопических очагов ноцицептивной стимуляции. Особую роль подобного источника играет неврома — образование из хаотически разросшихся чувствительных нервных волокон, которое возникает при неупорядоченной регенерации нерва. Неврома очень чувствительна к различным механическим, температурным и химическим и эндогенным (например, катехоламинам) воздействиям. Поэтому приступы боли при невромах, а также при повреждении нервов могут быть спровоцированы самыми разными факторами и изменением состояния организма (например, эмоциональный стресс). В активации указанных структур важную роль играют альфа-адренорецепторы. Боли, связанные с повреждением нервов, обозначают как нейропатические.

Центральными источниками патологически усиленной боли являются образования центральной нервной системы, которые входят в систему болевой чувствительности или модулируют ее деятельность. Так, агрегаты гиперактивных ноцицептивных нейронов, образующие ГПУВ в дорсальных рогах спинного мозга, служат источниками интенсивной импульсации, вовлекающей в процесс систему болевой чувствительности и вызывающей боль. Подобного рода боли центрального происхождения возникают при изменениях и в других образованиях системы проведения болевой чувствительности, например в ретикулярной формации ствола головного мозга, в таламических ядрах и др.

Современные теории боли

1. Нейрональные и нейрохимические механизмы.

К нейрофизиологическим феноменам относятся особенности, возникающие при стимуляции С-волокон: временная и пространственная суммация возбуждения, нарастающая потенция (феномен «взвинчивания» — wind-up), длительная потенция (long-term potentiation), длительное центральное облегчение (prolonged central facilitation), устойчивая деполяризация нейронов, центральная сенситизация. Однако эти механизмы не позволяют в достаточной степени судить о качественных и временных характеристиках патологической боли, её постоянстве, хроническом течении, сохранении в условиях деафферентации и др. Реакции нейронов на классические нейромедиаторы кратковременны, поэтому для объяснения длительной активности отдельного нейрона привлекают различные нейрохимические механизмы. Усиливать эффекты нейромедиаторов и увеличивать их продолжительность в виде активации нейронов могут нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А, соматостатин, холецистокинин, пептид, относящийся к гену кальцитонина — CGRP, галанин и др.), выделяющиеся в дорсальных рогах спинного мозга при достаточно

сильных ноцицептивных воздействиях и при нейропатиях, связанных с повреждением нервов. Сильная ноцицептивная стимуляция с периферии вызывает в дорсальных рогах каскад процессов, которые запускаются выделяющимися возбуждающими аминокислотами и пептидами (в частности, глутаминовая кислота, субстанция P). Дальнейшая цепь событий включает в себя деполяризацию нейронов, активацию NMDA-рецепторов, усиленный вход ионов кальция в нейрон, стимуляцию фосфолипазы C, продукцию ИФЗ и возникновение каскада метаболических процессов, связанных с вторичными мессенджерами и вовлечением в процесс генома нейрона. Одним из конечных результатов является синтез динорфина, который вызывает активацию части ноцицептивных нейронов и усиливает боль. Указанные механизмы характерны для отдельного нейрона и не позволяют изучить процессы, протекающие в пуле гиперактивных ноцицептивных нейронов.

2. Теория воротного контроля.

Согласно теории, предложенной R. Melzack и P.D. Wall (1965), в системе афферентного входа в спинном мозге действует механизм контроля за прохождением ноцицептивной импульсации [9]. Такой контроль осуществляется тормозными нейронами желатинозной субстанции, которые активируются импульсацией, поступающей с периферии по толстым волокнам, и нисходящими влияниями со стороны супраспинальных отделов, в том числе коры головного мозга. Этот контроль представляет собой, образно говоря, «ворота», которые регулируют активность T-клеток — нейронов широкого динамического диапазона, продуцирующих поток импульсации, который восходит по болевым трактам к высшим отделам системы болевой чувствительности.

Теория воротного контроля имеет важное значение для понимания механизмов регулирования потока поступающей в спинной мозг и восходящей ноцицептивной стимуляции, вызывающей физиологическую боль. Патологическая боль, рассматриваемая с позиций данной теории, возникает при недостаточности тормозных механизмов T-клеток, которые, растормаживаясь и активируясь различными стимулами с периферии и из других источников, посылают интенсивную восходящую информацию о боли в головной мозг.

Однако теория воротного контроля не может объяснить многие характеристики патологической боли: её длительность, постоянство, возможность спонтанного возникновения приступов. Не может объяснить механизмы болевых синдромов центрального происхождения. Другие авторы дополнили первоначальную схему воротного контроля возбуждающим нейронами. В этом варианте речь шла уже не столько об ограниченном контроле, сколько о модуляции ноцицептивного потока в периферии и о возможности не только его торможения, но и усиления. Это дополнение существенно изменяет представление о воротном контроле и приближает его к теории генераторных механизмов.

3. Нейроматриксная теория боли.

Одним из последних важных шагов в понимании механизмов формирования боли является нейроматриксная теория, которую сформулировал R. Melzak [10]. В соответствии с этой теорией, филогенетически и онтогенетически в нейронной информационной сети формируются матрицы боли, активирование которых и вызывает боль в организме. Эта теория позволяет объяснить причины хронизации бо-

ли, при этом спонтанно может активироваться та или иная матрица болевого синдрома, что проявляется клинической картиной заболевания.

4. Теория генераторных и системных механизмов.

Эта теория опирается на базисные, нейрональные и нейрохимические механизмы боли. Однако ее объектом являются процессы, развертывающиеся на уровне межнейрональных и системных отношений, изменения которых обуславливают возникновение болевых синдромов. Последние представляют собой клиническое выражение определенных форм патологической боли [11,12,13,14].

Согласно указанной теории, болевые синдромы возникают вследствие деятельности в системе болевой чувствительности новых патологических интеграций — периферических и центральных генераторов патологически усиленного возбуждения (ГПУВ) и патологической алгической (болевого) системы.

Структурно-функциональная организация ГПУВ, возникающих в системе болевой чувствительности, принципиально такая же, как и у описанных выше генераторов в других отделах центральной нервной системы. Генератор представляет собой агрегат гиперактивных нейронов, взаимодействие между которыми обуславливает его деятельность как сетевого генератора. Активность нейронов, образующих генератор, в дорсальных рогах спинного мозга характеризуется рядом особенностей, которые практически однозначны при разных способах создания генераторов и вызывания болевых синдромов (например, спинальный болевой синдром вызывается аппликацией конвульсанта на дорсальную поверхность спинного мозга, а нейропатический болевой синдром — повреждением седалищного нерва). После аппликации пенициллина возникает гиперактивность нейронов пластин IV-VI дорсальных рогов, увеличивается спонтанная, фоновая частота, возникают пачечная активность различной продолжительности и длительные тонические разряды, в реакцию вовлекается одновременно несколько нейронов. Наибольшая выраженность этих изменений по времени соответствует максимальному проявлению болевого синдрома (гипералгезия, гиперпатия, аллодиния, расширение рецепторных полей). Появление болевого синдрома при аппликации конвульсанта не зависит от импульсации с периферии: синдром появляется и в условиях деафферентации дорсальных рогов после предварительной перерезки всех нервов конечности или пояснично-крестцовых корешков [15,16].

Болевые синдромы, вызванные гиперактивацией ноцицептивных нейронов под влиянием конвульсантов, представляют собой модели центральных болей. При этом не имеет существенного значения природа конвульсанта: боли могут быть вызваны как агентами, первично нарушающими тормозные процессы (пенициллин, столбнячный токсин, стрихнин), так и агентами, вызывающими устойчивую деполаризацию нейронов (ионы калия, глутамата).

На высоте клинических проявлений болевого синдрома в дорсальных рогах регистрируют усиленную фоновую активность нейронов, возрастает число активных нейронов, появляются групповые разряды и высокочастотная пачечная активность, увеличивается число импульсов в пачке и продолжительность пачек, которые могут переходить в длительные тонические разряды. Последние могут сохраняться длительное время после прекращения раздражения.

Механизм образования генератора после перерезки периферического нерва сложный. Он включает в себя импульсацию с поврежденных нервных волокон, из-

менение обмена веществ в нейроне в связи с перерывом нервных связей и др. После ампутации конечности у больных нередко возникает болевой синдром, при этом больные испытывают боль в тех или иных зонах несуществующей конечности (фантомно-болевой синдром). Такой синдром может появиться и после перерезки с лечебной целью задних корешков или даже спинного мозга. В эксперименте модель фантомно-болевого синдрома воспроизводится созданием генератора в дорсальном роге пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга на стороне ампутации задней конечности: при приступе крыса вскрикивает и набрасывается на несуществующую конечность.

В естественных условиях после инсультов могут сформироваться центральные болевые синдромы, в основе которых лежат изменения в таламусе, нейроны которого могут войти во вновь образованный ноцицептивный генератор по причине их деафферентации (отсутствие связи с подчиненными тканями), вследствие чего возникает центральная сенситизация нейронов (нейронов третьего порядка — в таламусе). Образование генераторов в первичных ноцицептивных реле может происходить под влиянием ноцицептивной стимуляции с периферии. Так, различные виды перевязки седалищного нерва (несколькими лигатурами, частичная перевязка седалищного нерва) также могут вызвать болевой синдром.

Представляет интерес сопоставление деятельности ГПУВ в центральных отделах системы болевой чувствительности с активностью периферических структур, способных продуцировать интенсивную ноцицептивную стимуляцию. Такую стимуляцию производят сенситизированные ноцицепторы, регенирирующие аксоны с концевыми колбами роста, демиелинизированные участки нервных волокон, эктопические очаги в поврежденных нервах. Более сложным периферическим образованием является неврома, возникающая из хаотически разросшихся афферентных волокон, представляющая собой источник патологически усиленной и продолжительной ноцицептивной стимуляции. Эти свойства невромы связаны с увеличением числа натриевых каналов в образующих её нервных окончаниях и с активностью альфа-адренорецепторов (из-за чего неврома активируется эндогенным адреналином) и возможностью перекрестного возбуждения нервных волокон. Активность невромы подавляется антиконвульсантами, снижающими натриевый ток через клеточные мембраны. Группы гиперактивных нейронов спинальных ганглиев способны осуществлять возбуждающие несинаптические влияния друг на друга (перекрестное возбуждение), развивать и поддерживать кратковременную и усиленную синхронизированную активность. Эта активность зависит от влияний с поврежденных нервов, а также разросшихся в условиях патологии синаптических окончаний, обволакивающих некоторые нейроны ганглиев (установление новых контактов).

5. Патологическая алгическая система.

Возникший в афферентном входе (дорсальные рога) спинного мозга генератор сам по себе не способен вызвать патологическую боль. Локальный генератор может обусловить регионарные изменения, облегчение флексорного рефлекса, изменение активности мотонейронов и др. Патологическая боль как страдание и как синдром возникает, если в процесс вовлекаются другие отделы болевой чувствительности, в частности структуры головного мозга, ответственные за проявление чувства боли, ее перцепцию и эмоциональную окраску [17, 18]. Участие названных

структур в формировании патологической боли заключается не просто в их ответах на поступающие ноцицептивные (болевые) сигналы, как при физиологической боли. Тот отдел больпроводящей системы, в котором возник ГПУВ, становится гиперактивным и приобретает способность изменять функциональное состояние других отделов системы проведения болевой чувствительности. Под влиянием ГПУВ меняется функциональное состояние нейронов вышележащих уровней, повышается их возбудимость и появляется гиперактивность. Эти изменения манифестируют в виде возрастания вызванных ответов, в появлении поздних синхронизированных высокоамплитудных волн после первичного позитивно-негативного комплекса, в возникновении пароксизмальных разрядов в виде эпилептиформной активности. Такая активность регистрируется и в других отделах системы болевой чувствительности. Из первично и вторично измененных образований системы обеспечения болевой чувствительности формируется новая патологическая единица — патологическая алгическая система (ПАС). Тот отдел системы болевой чувствительности, под влиянием которого формируется патологическая алгическая система, является первичной детерминантой. ПАС служит патофизиологической основой болевого синдрома, который представляет собой клиническое проявление деятельности ПАС. Каждый болевой синдром имеет свою ПАС. Если ПАС оказывается несформированной, болевой синдром не возникает, несмотря на действие патогенного фактора. Весьма важное значение имеет вовлечение в ПАС высших отделов системы болевой чувствительности — таламуса и коры головного мозга: если они не входят в ПАС, болевой синдром поведенчески не проявляется. Такая ситуация имеет место в случае, если ноцицептивные нейроны в дорсальном роге недостаточно гиперактивны и не образуют агрегат, продуцирующий поток импульсов, который вызывает значительные и устойчивые изменения в супраспинальных отделах системы болевой чувствительности. В частности, при фантомно-болевым синдроме находят спонтанную гиперактивность нейронов таламуса. Удаление соматосенсорной коры задерживает возникновение болевого синдрома после перерезки седалищного нерва в эксперименте, но не предотвращает его возникновение в более поздние сроки. Удаление же фронтальной коры не только задерживает развитие, но и купирует возникновение болевого синдрома у значительного числа животных. Функциональные изменения в соматосенсорной коре при болевом синдроме, вызванном повреждением седалищного нерва, закрепляются и становятся относительно независимыми от активности вызвавшего их генератора в дорсальных рогах. При угнетении генератора новокаином могут сохраняться повышенная возбудимость нейронов соматосенсорной коры, расширенная зона вызванных ответов, а также могут появляться усиленные ответы при стимуляции верхних конечностей. Если перед ампутацией конечности существовал болевой синдром, то возникающий постампутационный фантомно-болевым синдром имеет характеристики предшествующего болевого синдрома, то есть формирование патологической алгической системы пошло «по руслу» ПАС бывшего синдрома. Вероятность такого результата снижается по мере увеличения времени между исчезновением болевого синдрома и ампутацией нижней конечности.

Принципиальная организация ПАС включает в себя измененные структуры и новые патологические образования на различных уровнях системы проведения болевой чувствительности. Они составляют основной «ствол» ПАС, от которого идут

ответвления к различным отделам центральной нервной системы, вовлечение которых в патологический процесс вызывает дополнительные синдромы. К последним относятся вегетативные синдромы, изменения сердечно-сосудистой системы и в микроциркуляции, дизрегуляция внутренних органов и желез внутренней секреции. Течение болевого синдрома и характер приступов боли зависят от особенностей активации и деятельности ПАС. Значительную роль в этом процессе могут играть особенности активации генератора, с которым связана деятельность ПАС. При значительном нарушении тормозных механизмов и повышенной возбудимости нейронов генератора происходит гиперсинхронизация нейронов и генератор разряжается быстро нарастающим потоком импульсов; если этот поток вызывает столь же быструю и усиленную активацию ПАС, то приступ имеет пароксизмальный характер. Если генератор развивает свою активность медленно и так же медленно активизируется ПАС, то интенсивность боли нарастает медленно при приступе и боль имеет постоянный характер [19,20,21].

Внутри ПАС существуют порочные круги, которые поддерживают деятельность ПАС, важную роль при этом играют симпатические влияния, в частности из невротомы на спинной мозг и в обратном направлении. Также при недостаточности тормозных влияний возможна рециркуляция между спинным мозгом и стволом головного мозга. Обратные положительные связи обеспечивают стабильную многоуровневую организацию ПАС, позволяющую развивать устойчивую самоподдерживающую активность. В этом случае провоцирующие воздействия имеют триггерную роль. Активировавшись под их влиянием, ПАС способна самостоятельно развивать свою активность. По этой же причине приступ боли может спонтанно усиливаться вследствие возрастающей активности ПАС. Прямые и обратные положительные связи в ПАС, будучи постоянно активными, с течением времени закрепляются и упрочиваются, чему способствует развитие вторичных генераторов. Этим объясняется неэффективность нейрохирургических операций с целью удаления первичного генератора. Показано, что новокаинизация нерва или введение новокаина в эпидуральное пространство перед его перерезкой замедляет или предотвращает развитие послеоперационного болевого синдрома вследствие блокады мощного синхронизированного потока импульсов, возникающих в момент перерезки нерва («разряд повреждения»). Указанные методы местной анестезии оказались более эффективными, чем наркоз [22].

В общем плане сейчас ясно, что нервная система представляет собой нейронную информационную сеть, и ее функция — получение, переработка и выдача информационных кодов. В этом аспекте боль представляет информационный код, такой же, как коды изображения, звука, тепла и т.д. С позиций информационного кода определились две теории: теория специфичности и теория интенсивности [23,24].

С позиций теории специфичности боль рассматривается как самостоятельный вид деятельности специфической анализаторной системы со своим периферическим рецепторным аппаратом, проводящими путями и кортикальной зоной, трансформирующей ее афферентные сигналы в болевое ощущение. Эта сенсорная система стала называться ноцицептивной и по своей сути находится в ряду с другими анализаторными системами — зрительной, слуховой и т.д. Недостатком этой теории является то, что невозможно провести последовательно принцип специфично-

сти и исключение необходимости информационного кодирования. Важным свойством любой сенсорной системы является ее достаточно точная локализация на периферии и точное представительство в коре. В этом смысле ноцицептивная система имеет широкое представительство и на периферии, и в коре, практически во всех анализаторах.

По теории интенсивности за болевое ощущение ответственны одни и те же рецепторы каждой сенсорной модальности, которые при слабых и умеренных силах своих раздражителей формируют свои специфические ощущения, а при чрезмерных — болевое ощущение.

Обе теории имеют своих сторонников и различные экспериментальные подтверждения. Вполне возможно, что скоро сформируется интегративная теория, которая объединит их. Отсутствие такой единой теории является одной из проблем моделирования боли.

Рассматривая эволюцию теорий боли, важно отметить основную тенденцию в понимании механизмов боли: ведущее значение в формировании болевого синдрома играет не действующий стимул, а центральная нервная система, в нейронных информационных сетях которой и формируется огромное число различных вариантов болевых синдромов.

Литература

1. Merskey H., Bogduk N. Classification of Chronic Pain // IASP Task Force on Taxonomy. — 2nd Edition. — Seattle: IASP Press, 1994. — P. 209.
2. Bennett M.I., Smith B.H., Torrance N., Lee A.J. Can pain be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians // Pain. 2006; 122: 289-94.
3. Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C. et al. Advances in neuropathic pain // Arch Neurol. 2003; 60: 1524-34.
4. Shirado O., Doi T., Akai M. et al. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of home-based exercise on patients with chronic low back pain: the Japan low back pain exercise therapy study // Spine. 2010; 35:E811-9.
5. Крыжановский Г.Н. Центральные механизмы патологической боли // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1999. — № 12.
6. Turk D.C. Customizing treatment for chronic pain patient: who, what, and why? // Clinical Journal of Pain. 1990; 6: 255-270.
7. Дамулин И.В. Синдром спастичности и основные направления его лечения // Журнал неврологии и психиатрии. — 2003. — Т. 12. — С. 4-9.
8. Mueller-Schwefe G. Flupertine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarketing surveillance study // Forsch Med. 2003; 121: 3-10.
9. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory // Science. 1965; 150: 9719.
10. Melzack R. From the gate to the neuromatrix // Pain. 1999; 6: 121-126.
11. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. — М., 1980.
12. Крыжановский Г.Н., Андрианов О.С., Бехтерева Н.П. и др. Интегративная деятельность нервной системы в норме и патологии // Вест. РАМН. — 1995. — № 8. — С. 32-36.
13. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А. Нейрофизиологические механизмы боли // Болевой синдром / под ред. В.А. Михайлова и Ю.Д. Игнатова. — Л.: Медицина, 1990. — С.7-65.

14. Karoly P. Person variables in therapeutic change and development // Improving the long-term effects of psychotherapy / P. Karoly, J.J. Steffen (Eds.). — New York: Gardner Press, 1980. — P. 195-261.
15. Miller W.R. Motivational interviewing with problem drinkers // Behavior Psychotherapy. 1983; 1: 147-172.
16. Miller W.R. Motivational interviewing: Research, practice, and puzzles // Addictive Behaviors. 1996; 21: 835-842.
17. Rogers C.R. The necessary and sufficient conditions for therapeutic personality change // Journal of Consulting Psychology. 1957; Vol. 21: 95-103.
18. Rogers C.R. A theory of therapy: personality and interpersonal relationships as developed in the client-centered framework // Psychology: The study of a science / S. Koch (Ed.). — Vol. 3. Formulations of the person and the social context. — New York: McGraw-Hill, 1959. — P. 184-256.
19. Loeser J.D., Turk D.C. Multidisciplinary pain management // Bonica's management of pain / J.D. Loeser, S.H. Buler, C.R. Chapman, D.C. Turk (Eds.). — 3 ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 2069-2079.
20. Luben V., Muller H., Lobisch M., Worz R. Treatment of cancer pain with fluprofene. Results of double-blind study versus tramadol // Forsch Med. 1994; 112 (19): 282-6.
21. Worz R., Mueller-Schwefe G., Stroehmann I. et al. Back pain: Guidelines for drug therapy // Fortschr Med. 2000; 142 (5): 27-33.
22. Jurna I., Nickel B., Lobisch M. et al. Analgetisch und mioralaxierend: Flupirtine // Pharmazie. 1992; 137 (35): 24-32.
23. Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в спине // Consilium medicus. — 2002. — Т.4 (2). — С. 96-102.
24. Насонова В.А. Боль в нижней части спины — большая медицинская и социальная проблема, методы лечения // Consilium medicus. — 2004. — Т.6 (8). — С. 536-41.