

УДК 616.135.5-009.7

ВИСЦЕРАЛЬНАЯ БОЛЬ (ОБЗОР)

С.В. Копишинская¹, А.В. Густов¹, А.А. Репин², С.Н. Светозарский¹

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
²ГУЗ «Нижегородский областной клинический диагностический центр»

Копишинская Светлана Васильевна – e-mail: kopishinskaya@gmail.com

Механизм висцеральной боли и ее клиника до сих пор остаются малоизученными. В статье рассматриваются общие принципы всех видов висцеральной боли. Обсуждаются клинические особенности висцеральной боли и ее характеристика, а также современная классификация ноцицепторов и афферентов от внутренних органов, фармакотерапия висцеральной боли. Приводятся клинические примеры невропатической висцеральной боли, включая целиакию.

Ключевые слова: висцеральная боль, ноцицепторы, целиакия.

The mechanism of visceral pain and its clinical picture still remain insufficiently known. In this article the general properties of all kinds of visceral pain are considered. We discuss the clinical features of visceral pain and its characteristic, the modern classification of nociceptors and afferents from internal organs, the modern visceral pain pharmacotherapy. Some clinical examples of neuropathic visceral pain including celiac disease are given.

Key words: visceral pain, nociceptors, celiac disease.

Введение

Висцеральная боль – самая частая форма боли, с которой пациенты обращаются за медицинской помощью. Висцеральную боль считают вариантом соматической боли, однако механизмы соматической и висцеральной боли имеют как сходства, так и различия [1].

Висцеральная боль является признаком многих заболеваний, но клинических исследований и экспертов в этой области очень мало. Из-за вовлечения вегетативной нервной системы и наличия отраженной боли клиника висцеральной боли часто изменчива. Висцеральная боль часто трудно диагностируется. Врачи разных специальностей имеют разный подход к лечению висцеральной боли. Поэтому менеджмент висцеральной боли остается неудовлетворительным [2].

Точные механизмы висцеральной боли отличаются по органам и по системам органов, но имеются два общих принципа всех видов висцеральной боли [3]. Первый принцип – неврологические механизмы висцеральной боли отличаются от механизмов соматической боли, поэтому те исследования, которые затрагивают соматическую боль, не обязательно могут экстраполироваться к висце-

ральной боли. Второй принцип – нейropsychологические аспекты висцеральной боли отличаются от таковых соматической боли.

Механизм висцеральной боли. За последние несколько лет получены новые сведения о невралгических механизмах и клинических особенностях висцеральной боли, которые бросили вызов устоявшейся парадигме [4, 5]. Традиционно существует два взгляда на висцеральную боль:

1. Внутренние органы иннервируются отдельными классами сенсорных рецепторов, одни из которых относятся к вегетативным, а другие – к сенсорным.

2. Внутренние органы иннервируются единственным классом сенсорных рецепторов, и при низкой частоте их активации образуются нормальные регуляторные сигналы, а при высокой частоте активации, вызванной интенсивными стимулами, болевые сигналы.

Первая теория расширяет концепцию ноцицепторов, используя описательные характеристики соматической боли применительно к висцеральной. Однако исследования показали, что существует 2 класса ноцицепторов, иннервирующих внутренние органы. Первый класс рецепторов имеет высокий порог к естественным стимулам

(преимущественно механическим). На данный момент такие рецепторы идентифицированы в сердце, венах, легких, бронхах, пищеводе, желчевыводящих путях, тонком и толстом кишечнике, уретре, мочевом пузыре и матке. Эти рецепторы возбуждаются только при действии повреждающих стимулов. Второй класс рецепторов имеют низкий порог к естественным стимулам (опять преимущественно механическим) и возбуждаются как при действии неповреждающих, так и повреждающих стимулов. Данный вид рецепторов был обнаружен в сердце, пищеводе, толстом кишечнике, мочевом пузыре, яичках.

Другая теория состоит в том, что большая часть афферентов от внутренних органов является афферентными волокнами, которые в норме не возбуждаются на все стимулы, кроме воспаления. Эти «молчащие» ноцицепторы функционально отличаются от других висцеральных афферентов тем, что возбуждаются только при повреждении ткани, воспалении, механическом напряжении. И есть предположение, что этот новый класс сенсорных рецепторов участвует в образовании хронической висцеральной боли с центральной сенситизацией и нарушенной вегетативной иннервацией внутренних органов.

Есть два класса немиелинизированных афферентных волокон, иннервирующих соматические и висцеральные ткани [6]. Первый класс включает нейроны, экспрессирующие субстанцию Р и кальцитонин-ген-связанный пептид, второй класс не экспрессирует эти виды нейропептидов.

Информация о деятельности внутренних органов обычно не достигает высших мозговых центров. Исключением является информация о заполнении пищевода, желудка, прямой кишки и мочевого пузыря. Однако при потенциальном повреждении внутреннего органа поступает информация о дискомфорте и боли. Висцеральная афферентная иннервация осуществляется и по симпатическим нервам, с помощью которых достигает ЦНС; часть афферентов присоединяется к парасимпатической нервной системе. Половые органы, пищевод, прямая кишка также имеют и соматическую иннервацию.

Брюшина и париетальные серозные оболочки легких и сердца имеют собственную париетальную иннервацию, схожую с иннервацией кожи. Поэтому боль от этих структур хорошо локализована и имеет высокую интенсивность. Висцеральные афференты интегрированы в вегетативную нервную систему. На уровне спинного мозга висцеральные афференты идут вместе с симпатическими нервами и имеют некоторую сегментарную организацию. Волокна от тонкого кишечника и половины толстого кишечника идут с блуждающим нервом к нодозному ганглию и заканчиваются в стволе головного мозга. Вегетативные нервы осуществляют секреторную и трофическую функции и контроль перистальтики [7].

Нервная система кишечника связана с ЦНС и вегетативной нервной системой. Она состоит из сети нейронов в межмышечном и подслизистом сплетении и представляет собой локальный «мини-мозг» с рефлексом и архивом информации для различных паттернов деятельности кишечника.

Главные функции нервной системы кишечника: контроль жидкости, транспорта электролитов, перистальтика и рефлекс. Хотя нервная система кишечника функциони-

рует независимо, ЦНС может модулировать работу этой системы. Парасимпатическая, симпатическая нервная система может модулировать работу нервной системы кишечника через нейрональные синапсы и контролировать сенсорные рецепторы. Часто перистальтика изменяется при тревоге и стрессе. Взаимоотношения между эмоциональным статусом и нервной системой кишечника могут проявляться в виде висцеральной боли, тошноты и нарушенной секреции и абсорбции.

Висцеральные афференты крупномасштабно конвергируют с нейронами I и V пластинки, которые получают информацию как о соматической иннервации поверхностных и глубоких тканей, так и о висцеральных органах [8]. Эта конвергенция объясняет отраженную боль на соматические структуры и висцеро-висцеральную гипералгезию. Соответственно, в грудном отделе спинного мозга более чем 75% нейронов получают соматическую и висцеральную информацию, в то время как фактическое число висцеральных афферентов, вступающих в задние рога, составляет 5–15% от притока. Низкая плотность сенсорной иннервации может объяснить, почему такие большие зоны кишечника являются относительно нечувствительными к болевым стимулам. Терминалы висцеральных афферентов широко представлены в спинном мозге и некоторые органы имеют собственное спинальное представительство, распространяющееся на множество сегментов спинного мозга, так, например, краниокаудальная иннервация пищевода осуществляется сегментами C1-L2. Поэтому несколько волокон висцерального афферента могут активировать много нейронов через обширную функциональную конвергенцию, и эта распространенная активация ЦНС может объяснить диффузную висцеральную боль, сопровождающуюся эмоциональным дискомфортом.

Последние исследования показали, что задние столбы спинного мозга, кроме тактильной и вибрационной чувствительности, проводят и висцеральную боль.

Тела первых нейронов висцеральной афферентации находятся в спинальном ганглии. Висцеральные афференты заканчиваются в заднем роге спинного мозга, где высвобождение глутамата индуцирует активацию спиноталамических нейронов второго порядка через активацию рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты, AMPA-рецепторов. Сенсорная информация затем проходит по спиноталамическому тракту, спиноретикулярному тракту в головной мозг. Спиноталамический тракт заканчивается в медиальном и заднем таламусе и таламокортикальные волокна затем проектируют в первичную соматосенсорную кору, а висцеральная боль, в основном, во вторичную соматосенсорную кору. Этот путь формирует основу сенсорного дискриминационного аспекта боли: спиноретикулярный и спиноменцефальный пути заканчиваются в медиальном таламусе и оттуда таламокортикальные волокна третьего порядка поднимаются к переднему отделу цингулярной извилины и инсуле; обе зоны отвечают за рефлексивные мотивационные и аффективные особенности стимула, а инсула дополнительно вовлечена в интеграцию сенсорной и моторной активности [3].

Паттерны отраженной боли часто атипичны, особенно у пациентов с функциональными заболеваниями.

Экспериментальные работы с локальной стимуляцией пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника показали проекцию отраженных болей на соматические структуры, далекие от кишечника [9]. Изменения размера и локализации отраженной боли модально-специфичны и зависят от природы экспериментального стимула: электрического, механического или термического. У пациентов с висцеральной болью обнаружена гипералгезия и трофические изменения глубоких соматических тканей в зоне отраженной боли. Гипералгезия является результатом процесса центральной сенситизации в ЦНС ввиду массивного афферентного висцерального потока стимулов [10].

Вторые нейроны – это объект для нисходящего контроля от высших мозговых центров. Как и в соматической системе, этот контроль может быть ингибирующим и возбуждающим. Нисходящий ингибиторный контроль от головного мозга является основным в контроле перцепции боли от висцеральных органов. Опиоидергические и серотонинергические нейроны третьего порядка и норадренергические нейроны второго порядка контактируют с нейронами заднего рога спинного мозга, которые выполняют «воротную» функцию или модулируют восходящую висцеральную афферентацию. Дисфункция механизмов нисходящего контроля, вероятно, играет большую роль в развитии синдрома раздраженной кишки, например, при хроническом панкреатите [11, 12]. Нарушение нисходящего контроля может также объяснить и гетерогенность болей при желудочно-кишечных и урогенитальных заболеваниях.

Клиника висцеральной боли. Висцеральная боль имеет пять клинических особенностей.

1. Висцеральная боль вызывается не от всех внутренних органов: печень, почки, яичники, матка и паренхима легких нечувствительны к боли, так как не все внутренние органы иннервированы «сенсорными рецепторами».

2. В основе висцеральной боли не всегда лежит повреждение внутренних органов, например, переполнение полых органов может быть болезненным.

3. Висцеральная боль диффузна и плохо локализована.

4. Характерны типичные зоны иррадиации: при ишемической болезни сердца – в плечо или нижнюю челюсть, при желчнокаменной болезни – в лопатку, при панкреатите – в спину.

5. Висцеральная боль сочетается с напряжением поперечно-полосатой мускулатуры и вегетативными симптомами (тошнота, рвота, напряжение мышц поясницы при почечной колике): предупреждающая система, способная к амплификации.

Так как некоторые внутренние органы не чувствительны к боли, и боль не всегда связана с повреждением, родился миф о том, что некоторые внутренние органы имеют плохо развитую афферентацию. Теперь мы знаем, что эти особенности заключены в функциональных свойствах периферических рецепторов нервов, которые иннервируют некоторые внутренние органы, и что многие внутренние органы снабжены рецепторами, которые не вызывают сознательную перцепцию, а значит не являются чувствительными рецепторами в строгом смысле слова.

Висцеральная боль диффузна из-за организации висцеральных ноцицептивных проводящих путей в ЦНС, а также из-за отсутствия отдельных сенсорных висцеральных про-

водящих путей и из-за низкой пропорции висцеральных афферентных нервных волокон по сравнению с соматическими.

Висцеральную боль довольно трудно идентифицировать ввиду низкой плотности сенсорной иннервации внутренних органов и экстенсивной дивергенции афферентов от внутренних органов в ЦНС. Поэтому истинная висцеральная боль – это неопределенное, диффузное и плохо локализованное болевое ощущение.

Независимо от того, из какого внутреннего органа происходит висцеральная боль, обычно она локализована по средней линии на уровне нижнего отдела грудины и в верхней части передней брюшной стенки. Эта область локализации висцеральной боли в ранней стадии является общей для сердца, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, поджелудочной железы. Пальпация данной области боль не усиливает. Истинная висцеральная боль либо недооценена, либо не диагностирована, если пациент описывает ее как дискомфорт, слабость, недомогание.

Обычно висцеральная боль ассоциирована с вегетативными симптомами: бледность, профузный пот, тошнота, рвота, перепады артериального давления и ЧСС, диарея, перепады температуры тела. Отмечаются также и выраженные эмоциональные нарушения в виде тревоги, паники, страха надвигающейся смерти. Иногда абдоминальный болевой синдром выражен слабо, и клиническим ядром этого варианта висцеральной боли являются выраженные эмоциональные и вегетативные нарушения. В данном случае речь идет о функциональной абдоминальной боли.

Функциональная абдоминальная боль или функциональный абдоминальный болевой синдром (ФАБС) – это редкое функциональное заболевание кишечника, поражающее около 2% пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [3]. ФАБС характеризуется хронической или рекуррентной абдоминальной болью преимущественно в области кишечника [13]. Вероятно, ФАБС развивается за счет дисфункции центральных механизмов боли – слабости центрально-болевой модуляции, ингибиции.

Предполагается, что треть пациентов, перенесших гастроэнтерит, потенциальны к развитию синдрома раздраженного кишечника; в биоптате толстой кишки повышен уровень лимфоцитов в слизистой кишечника по сравнению с группой контроля. На моделях животных с ЖКТ-инфекцией показана периферическая сенситизация висцеральных афферентов [14, 15].

В дифференциальную диагностику хронической абдоминальной боли необходимо ввести целиакию. Это мультигенетическое аутоиммунное заболевание, возникающее в результате потери толерантности к глютену. Глютен – это сборный термин для нескольких видов злаковых протеинов, таких как глиадин и глютеинин. Они находятся в пшенице, ржи и ячмене. Глютен является основным триггер-фактором целиакии [16]. Целиакия относится к самому частому генетическому заболеванию человечества – 1:100-1:200. За последние 20 лет обнаружено, что целиакия принадлежит к группе мультисистемных аутоиммунных заболеваний [17]. Возможны как кишечные, так и внекишечные проявления целиакии. Неврологические проявления

целиакии наблюдаются примерно у 10% пациентов с целиакией, среди которых полиневропатия и атаксия наиболее изучены. Описаны следующие клинические фенотипы: 1) сенсорная полиневропатия; 2) атаксия (центрального или периферического генеза); 3) полиневропатия (ПНП) с экстрапирамидными и вегетативными проявлениями, дизартрией или миоклонусом; 4) мультифокальная сенсорно-моторная аксональная полиневропатия. Глютеновая полиневропатия может сопровождаться дизавтономией с поражением как симпатической, так и парасимпатической нервной системы [18]. Получены результаты кожной биопсии у 20 пациентов с целиакией и полиневропатией тонких волокон. Плотность интраэпидермальных нервных волокон была снижена у 14 пациентов и находилась на нижней границе нормы у остальных 6 пациентов (у 4 из которых нами выявлены морфологические изменения аксонов). Предположительно у 6 пациентов отмечалась «не зависящая от длины» сенсорная полиневропатия или сенсорная нейропатия (ганглионопатия). По данным нашего исследования наличие полиневропатии и ее тяжесть не зависело от соблюдения аглютеновой диеты.

Учитывая, что поражение С-волокон сопровождается не только болезненной ПНП, но и периферической вегетативной недостаточностью, необходимо у пациента активно собирать анамнез по поводу боли в животе, запоров, эректильной дисфункции, ортостатической гипотензии, аритмий. Есть мнение, что С-волокна, немиелинизированные тонкие нервные волокна, поражаются гораздо чаще и уже в дебюте целиакии. С-волокна являются окончаниями симпатических ганглиев, ганглиев тройничного нерва и задних корешков. Исследование С-волокон является весьма практически значимым для неврологов. Определение С-волокон позволяет объективно судить о диагностике периферической вегетативной недостаточности, которая часто определяет прогноз пациента, а также объективно диагностировать невропатическую боль, резистентную к лечению обычными методами. Поражение С-волокон можно подтвердить такими методиками, как биопсия кожи с внутриэпидермальным подсчетом нервных волокон, количественное судомоторное аксон-рефлекс-тестирование и количественное сенсорное тестирование [19, 20]. Больше информации о процессинге висцеральной боли можно получить благодаря таким современным методам, как висцеральное количественное сенсорное тестирование – мультимодальная эндоскопическая стимуляция, ЭЭГ, функциональная МРТ. Диагностика патологии нервной системы очень важна, так как это может объяснить хронизацию висцеральной боли. Поврежденные нервы участвуют в развитии периферической и центральной сенситизации, изменяется супраспинальный процессинг боли, а также уменьшается нисходящая ингибция возбужденных нейронов [21].

Лечение висцеральной боли. Выявление нарушения процессинга боли улучшает симптоматическую терапию боли посредством индивидуально подобранной фармакотерапии [22]. Непосредственно у постели больного выявление локальной, сегментарной или генерализованной механической гипералгезии свидетельствует о периферической, спинальной или супраспинальной сенситизации. При центральной сенситизации возможно использование

неспецифического антагониста NMDA-рецепторов S-кетамин внутривенно в низких дозах, габапентина и прегабалина. Также известно, что длительный ноцицептивный поток в рамках невропатической боли и центральной сенситизации может ассоциироваться с центральной кортикальной реорганизацией, которая может стать независимой от потока ноцицепции с периферии. Роль этой автономии может быть оценена при проведении блокады периферического нерва или его хирургического разрушения. Если боль после этой манипуляции не уменьшается или незначительно уменьшается, процедуры по уменьшению ноцицептивного потока с периферии будут неэффективны и необходимо диагностировать центральную сенситизацию [23, 24, 25].

Основной болеутоляющий эффект опиоидов – это действие на мю-рецепторы в заднем роге спинного мозга, уменьшающее восходящую ноцицепцию. Однако, при назначении агонистов мю-опиоидных рецепторов часто наблюдаются такие побочные эффекты, как седация, тошнота, запор. Современное лечение сильной висцеральной боли предусматривает назначение опиоидов, взаимодействующих с разными опиоидными рецепторами. Эксперименты на животных показали, что для висцеральной афферентации важны каппа-опиоидные рецепторы [26, 27]. Однако, на данный момент мы не имеем опиоида с селективным действием на каппа-рецепторы. Оксикодон отличается от традиционных агонистов мю-опиоидных рецепторов, например, морфина [28]. Испытания на грызунах подтвердили, что оксикодон влияет и на каппа-опиоидные рецепторы [29].

НПВС. Ингибция циклооксигеназы неселективными НПВС приводит к побочным эффектам со стороны ЖКТ у 20–40% пациентов: гастропатия, асимптомное повреждение слизистой, кровотечение из язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Для профилактики этих побочных эффектов назначаются ингибиторы протонной помпы. ЦОГ-2-селективные НПВС разработаны для снижения ЖКТ-побочных эффектов, однако, их прием лимитирован ввиду возможных кардиоваскулярных осложнений.

Парацетамол. Назначается в монотерапии для лечения умеренной боли в ЖКТ и совместно с другими анальгетиками при умеренных и сильных болях в ЖКТ.

Препараты, действующие на серотонин. Модуляция серотониновых рецепторов кишечника нарушает перистальтику ЖКТ и может модифицировать висцеральную чувствительность. Часто эти препараты используются при синдроме раздраженного кишечника. Для лечения висцеральной боли используются препараты, действующие на 5-HT₃ (антагонист 5-HT₃ рецептора алозетрон) и 5-HT₄ рецепторы (агонист 5-HT₄ рецептора тегазерод), однако эти препараты нарушают перистальтику кишечника и их клиническое применение лимитировано [26].

Трициклические антидепрессанты (ТЦА). Серотонин и норадреналин играют важную роль в модуляции боли в ЦНС. Антиноцицептивный эффект ТЦА обусловлен модуляцией нисходящих ингибиторных влияний. Имипрамин показал хорошую эффективность при боли в пищевод, обусловленной его растяжением.

Таким образом, на данный момент описана характеристика висцеральной боли и ее клинические особенности,

а также современная классификация ноцицепторов и афферентов от внутренних органов, фармакотерапия висцеральной боли. Одним из клинических примеров невропатической висцеральной боли является абдоминальная боль при целиакии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Cervero F., Laird F.M. Visceral pain. *Lancet*. 1999. № 353. P. 2145-2148.
2. Drewes A.M. The «human visceral homunculus» to pain evoked in the oesophagus, stomach, duodenum and sigmoid colon. *Exp. Brain. Res.* 2006. № 174. P. 443-452.
3. Matthews P.J., Aziz Q. Functional abdominal pain. *Postgrad. Med. J.* 2005. № 81. P. 448-455.
4. Castro-Lopes J., Raja S., Schmeltz M. Pain 2008 - an updated review: Refresher Course Syllabus. IASP Press. 2008. 416 p.
5. Cervero F. Visceral nociceptors. In: Belmonte C., Cervero F., eds. *Neurobiology of nociceptors*. Oxford: Oxford University Press. 1996. P. 220-240.
6. Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol. Rev.* 1994. № 74. P. 95-138.
7. Grundy D. Neuroanatomy of visceral nociception: vagal and splanchnic afferent. *Gut*. 2002. № 51. P. 12-15.
8. Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D., Zubieta J.K. Human brain: mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain*. 2005. № 9. P. 463-484.
9. Drewes A.M., Gregersen H., Arendt-Nielsen L. Experimental pain in gastroenterology: a reappraisal of human studies. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003. № 38. P. 1115-1130.
10. Cervero F. Visceral pain: central sensitization. *Gut*. 2000. № 47. P. 56-57.
11. Buscher H.C., Wilder-Smith O.H., van Goor H. Chronic pancreatitis patients show hyperalgesia of central origin: a pilot study. *Eur. J. Pain*. 2006. № 10. P. 363-370.
12. Buscher H.C., van Goor H. Effect of thoracoscopic splanchnic denervation on pain processing in chronic pancreatitis patients. *Eur. J. Pain*. 2007. № 11. P. 437-443.
13. Drossman D.A. Chronic functional abdominal pain. *Am. J. Gastroenterol.* 1996. № 91. P. 2270-2281.
14. Dietrich W., Erbguth F. Neurological complications of inflammatory intestinal diseases. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2003. № 71. P. 406-414.
15. Drewes A.M., Rossel P. Cortical neuroplastic changes to painful colon stimulation in patients with irritable bowel syndrome. *Neurosci. Lett.* 2005. № 375. P. 157-161.
16. Cicarelli G., Della Rocca G., Amboni M., Ciacci C. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol. Sci.* 2003. № 24. P. 311-317.
17. Mein S.M. Serological testing for coeliac disease in patients with symptoms of irritable bowel syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Alim. Pharm. Therap.* 2004. № 11. 1199 p.
18. Perkin G.D., Usai P., Usai Satta P., Savarino V. et al. Autonomic neuropathy in adult celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1996. № 91. P. 1676-1677.
19. Rolke R., Baron R., Maier C., Tolle T.R. et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006. № 123. P. 231-243.
20. Sommer C. Skin biopsy as a diagnostic tool. *Curr. Opin. Neurol.* 2008. № 21. P. 563-568.
21. Drewes A.M., Schipper K.P. Multi-modal induction and assessment of allodynia and hyperalgesia in the human oesophagus. *Eur. J. Pain*. 2003. № 7. P. 539-549.
22. Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005. № 15. P. 478-487.
23. Butefisch C.M. Neurobiological bases of rehabilitation. *Neurol. Sci.* 2006. № 27. P. 18-23.
24. Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. *Curr. Opin. Neurol.* 2007. № 20. P. 531-535.
25. Fregni F., DaSilva D., Potvin K., Ramos-Estebanez C. Treatment of chronic visceral pain with brain stimulation. *Ann. Neurol.* 2005. № 58. P. 971-972.
26. Delvaux M.M., Gay G. Drugs affecting visceral sensitivity: ready for the prime time? *Dig. Dis.* 2006. № 24. P. 99-104.
27. Riviere P.J. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br. J. Pharmacol.* 2004. № 141. P. 1331-1334.
28. Riley J., Eisenberg E., Miiller-Schwefe G., Drewes A.M., et al. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. № 24. P. 175-192.
29. Staahl C., Dimcevski G. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007. № 42. P. 383-390.