

## РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Издается при поддержке Российского общества по изучению боли

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**ЯХНО Николай Николаевич** (главный редактор) — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Алексеев Валерий Владимирович** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Данилов Андрей Борисович** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального образования врачей ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Древалев Олег Николаевич** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России

**Крупина Наталия Александровна** (ответственный секретарь) — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН

**Кукушкин Михаил Львович** (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБУ «НИИОПП» РАМН

**Майчук Елена Юрьевна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Мейзеров Евгений Емельянович** — д.м.н., директор Института рефлексотерапии ФГУ «Федеральный научно-клинико-экспериментальный центр традиционных методов диагностики и лечения» Минздрава России

**Осипова Надежда Анатольевна** — д.м.н., профессор, руководитель отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России

**Подчуфарова Екатерина Владимировна** (ответственный секретарь) — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Рабинович Соломон Абрамович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, проректор ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Решетняк Виталий Кузьмич** — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН, руководитель отдела общей патологии, заведующий лабораторией общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН

**Табеева Гюзаль Рафкатовна** (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор, зав. отделом неврологии и клинической нейрофизиологии, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Амелин Александр Витальевич** — д.м.н., профессор кафедры неврологии ГБОУ ВПО «СПГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана

**Беляев Анатолий Федорович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Благодарный Леонид Алексеевич** — д.м.н., профессор кафедры проктологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России

**Грачев Сергей Витальевич** — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, зав. лабораторией экстремальных состояний НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Иванович Георгий Александрович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии ГБОУ ВПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России

**Ивашкин Владимир Трофимович** — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Игнатов Юрий Дмитриевич** — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ГБОУ ВПО «СПГМУ» Минздрава России

**Косов Игорь Семенович** — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической физиологии и биомеханики ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России

**Насонов Евгений Львович** — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН

**Новиков Георгий Андреевич** — д.м.н., профессор, президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни», зав. кафедрой паллиативной помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Овечкин Алексей Михайлович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Смулевич Анатолий Болеславович** — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. отделом ФГБУ «НЦПЗ» РАМН

**Соков Евгений Леонидович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минздрава России

**Строков Игорь Алексеевич** — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Тхостов Александр Шамилевич** — д.п.н., профессор, зав. кафедрой нейро- и патофизиологии ГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

**Хабиров Фарит Ахатович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертебро-неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России

**Цыпин Леонид Ефимович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

## СОДЕРЖАНИЕ

### ЛЕКЦИЯ

<i>Н.Н. Яхно</i> Неврология боли .....	3
-------------------------------------------	---

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>М.А. Бахтадзе, Г. Вернон, К.О. Кузьминов, Д.А. Болотов, О.Б. Захарова, Д.А. Ситель</i> Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: оценка надежности русской версии .....	6
<i>А.В. Сергеев, А.П. Рачин, Т.Г. Авдеева</i> Головная боль напряжения у детей с патологией щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта .....	13
<i>Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова</i> Состояние корковых структур и их взаимосвязь с уровнями тревоги и депрессии у пациентов с головной болью напряжения .....	19
<i>И.М. Волошина</i> Значение психологических аспектов боли для стоматологического здоровья детей .....	23

### ИНФОРМАЦИЯ

Четвертый Междисциплинарный международный конгресс «Manage pain» («Управляй болью!») .....	24
-----------------------------------------------------------------------------------------------	----

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

<i>М.Н. Шаров, О.Н. Фищенко</i> Лирика: современные подходы к терапии тригеминальной невралгии .....	25
<i>Г.С. Варданян, Л.Р. Никогосян, К.Б. Назарян</i> Изучение взаимодействия бивалентных лигандов с G-белок-связанными рецепторами как путь создания новых лекарственных препаратов .....	27

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>И.А. Строков, Э.А. Войчик, О.И. Пегасова, Л.А. Рогова</i> Острый болевой невропатический синдром у больной сахарным диабетом .....	32
<i>И.В. Дамулин, О.Е. Ратбиль, Т.Е. Шмидт, А.Г. Левченко</i> Клиническое наблюдение: невралгия языкоглоточного нерва .....	37

### ОБЗОР

<i>В.К. Решетняк</i> Взаимовлияние боли и сна .....	42
--------------------------------------------------------	----

### НЕКРОЛОГ

Памяти Георгия Николаевича Крыжановского .....	48
------------------------------------------------	----

Предпечатная подготовка:  
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции: 123104, Москва, а/я 68,  
ООО «ИМА-ПРЕСС»  
Телефон: (495) 926-78-14  
e-mail: info@ima-press.net

Статьи направлять по e-mail:  
rusbolinet@yandex.ru

При перепечатке материалов  
ссылка на журнал обязательна.  
Мнение редакции может не совпадать  
с точкой зрения авторов публикуемых  
материалов. Ответственность  
за содержание рекламы несут  
рекламодатели.

Российский журнал боли,  
2013, № 2 (39), 1–48.

Отпечатано в ООО «Логан».

Тираж 900 экз.

# НЕВРОЛОГИЯ БОЛИ

Н.Н. Яхно

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

*В докладе «Неврология боли», представленном на Всероссийском съезде неврологов в Нижнем Новгороде в 2012 г., президент Российского общества по изучению боли акад. РАМН проф. Н.Н. Яхно коснулся вопросов распространенности хронических болевых синдромов, патофизиологии острой и хронической боли, таких ее компонентов, как невропатический, ноцицептивный, психогенный, а также дисфункциональный. Затронута проблема организации противоболевой помощи.*

**Ключевые слова:** ноцицептивная, невропатическая, психогенная боль.

**Контакты:** Николай Николаевич Яхно [yahno@mma.ru](mailto:yahno@mma.ru)

## Neurology of pain

N.N. Yachno

I.M. Sechinov First Moscow State Medical University, Moscow

*In the report «Neurology of pain» presented in the National congress of Neurologists in Nizhni Novgorod in 2012, President of Russian Association for the Study of Pain N.N. Yachno concerned the issues of incidence of chronic pain syndromes, pathophysiology of acute and chronic pain, its components, such as neuropathic, nociceptive, psychogenic and also dysfunctional component. The problems of analgesic care organization are involved.*

**Key words:** neuropathic, nociceptive, psychogenic pain.

**Contacts:** Nikolai Nikolaevich Yachno [yahno@mma.ru](mailto:yahno@mma.ru)

На Всероссийском съезде неврологов с международным участием, проведенном в Нижнем Новгороде в 2012 г., президент Российского общества по изучению боли акад. РАМН проф. Н.Н. Яхно выступил с докладом «Неврология боли». Актуальность проблемы обусловлена, с одной стороны, распространенностью болевых синдромов, а с другой — неудовлетворенностью лечением и организацией помощи таким больным. Очевидно, только объединенные усилия академического научного сообщества и администрации органов здравоохранения вместе с Российским обществом по изучению боли помогут решить эту организационную проблему. На сегодняшний день во всей России данной проблемой занимается только одна научная лаборатория (лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли при НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН), а центров, где используется мультидисциплинарный клинический подход к лечению болевых синдромов, очень мало. С учетом вышесказанного задачей доклада была актуализация данной проблемы в научном медицинском сообществе.

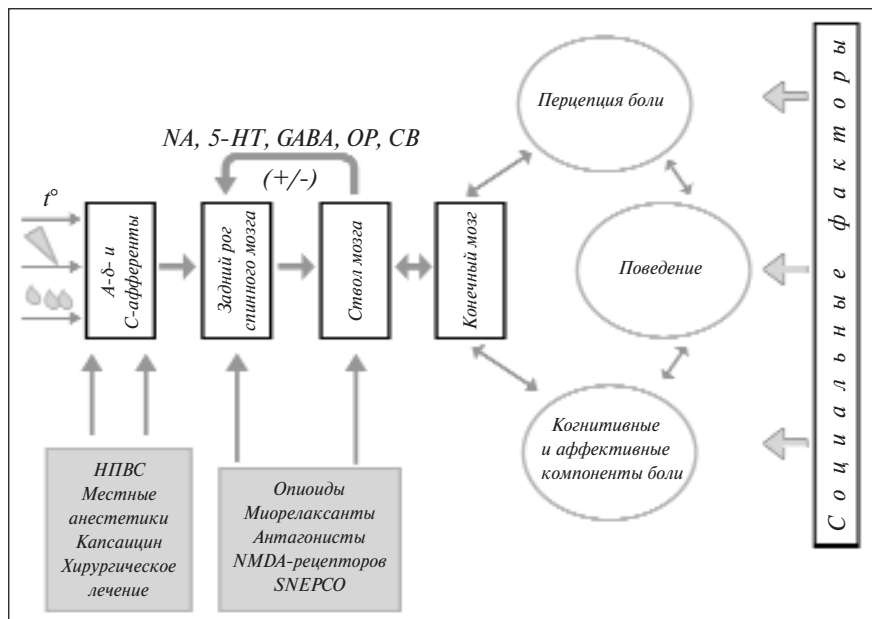
Название доклада «Неврология боли» было выбрано не случайно и подразумевало два аспекта. Во-первых, это понимание неврологии в таком комплексном смысле, в каком понимали его А.Я. Кожевников, В.М. Бехтерев и другие великие клиницисты, которое охватывает все аспекты патологии нервной системы — и морфологию, и патофизиологию, и нейрохимию, поскольку современные успехи неврологии связаны в основном с развитием фундаментальных направлений. Во-вторых, традиционно в нашей стране именно неврологи играют ведущую роль в лечебно-диагностическом процессе при работе с пациентами с болевыми синдромами.

Распространенность хронических болевых синдромов в популяции составляет около 20%. Чаще всего встречаются хроническая боль в спине и шее, головная боль напряжения, мигрень. Специалисты из Европейского научного сообщества провели исследование, в результате которого выяснилось, что 20% европейцев (т. е. каждый пятый) страдают хронической болью. Нет оснований думать, что в нашей стране хроническая боль встречается реже, но если предположить, что в России ее распространенность такая же, то в пересчете на численность населения числа получаются гигантские.

При рассмотрении острой боли ее традиционно разделяют на три вида: ноцицептивную боль (возникает при поражении структур, тканей и связана с первичным раздражением периферических ноцицепторов), невропатическую (возникает при повреждении периферической или центральной соматосенсорной системы) и психогенную. Однако в процессе работы стало понятно, что эти три вида боли очень редко существуют по отдельности. Это очень важно, поскольку ранее мы исходили из того, что терапия при ноцицептивной боли ограничивается лечением анальгетиками и устранением повреждения тканей, невропатическая боль лечится другими методами, а психогенная боль — совсем иначе, чем и ноцицептивная, и невропатическая.

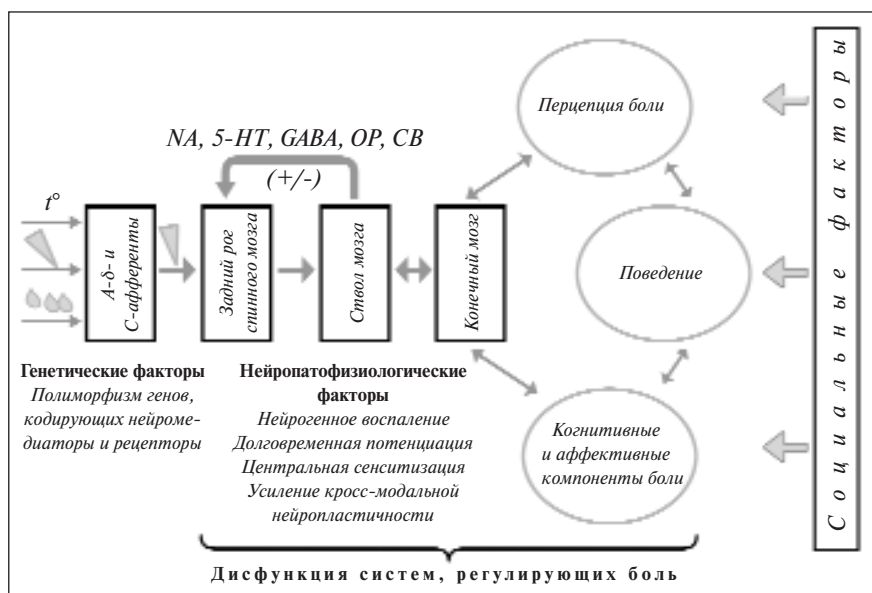
Российским обществом по изучению боли было проведено большое исследование распространенности невропатической боли в нашей стране. Исследование заключалась в следующем: если пациент, приходящий на прием к неврологу, жаловался на боль, проводился подробный анализ болевого синдрома при помощи специальных анкетных опросников. Выяснилось, что 40% пациентов, обращающихся к неврологу, жалуются на боль, из них 18% — с невропатической болью, что является достаточно высоким значением. Примерно у 30% пациентов с болями в спине на основании опросников выявлялся невропатический компонент боли. В аналогичном исследовании, проведенном в Германии, были получены похожие цифры. Таким образом, болевой синдром в спине, который обычно рассматривается и лечится как ноцицептивный, имеет выраженный невропатический компонент. Очевидна высокая значимость и психогенного компонента у пациентов с хронической болью в спине.

Значение болевых синдромов в целом, в особенности хронических, для социально-экономического развития стран огромно. В Европейском сообществе было подсчитано, что из-за первичной головной боли экономика Европы ежегодно теряет 50 млрд евро. В Германии из-за хронических болей в спине отмечены почти такие же потери. Это связано в большей степени не с затратами на лечение, а с утратой трудоспособности. По этому показателю хроническая боль опережает сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования и сахарный диабет,



**Рис. 1.** Патофизиология острой боли и методы лечения.

Здесь и на рис. 2: NA – норадреналин; 5-НТ – серотонин; GABA – γ-аминомасляная кислота; OP – опиоидные рецепторы; СВ – каннабиноиды; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства



**Рис. 2.** Патофизиология хронической боли

вместе взятые, что и лежит в основе социально-экономической проблематики болевых синдромов.

Современный профессиональный подход к лечению болевых синдромов должен предусматривать знание патофизиологии, психофизиологии, систематическое обследование пациента и дифференцированное индивидуализированное лечение. К сожалению, на сегодняшний день отечественное здравоохранение не готово к такому подходу. Это связано с тем, что не проводится соответствующее обучение на додипломном и последипломном уровнях, а также с плохой оснащенностью лечебных учреждений.

Обследование пациентов с болевыми синдромами имеет свои особенности, хотя в основе его лежит клинические неврологические данные. Обследование таких боль-

ных должно включать систематизированный, правильный опрос больного, рутинное клинко-инструментальное (соматическое и неврологическое) и комплекс так называемого альгологического обследования, в которое обязательно входят и неврологическое, и психологическое, а при необходимости и психиатрическое исследование. Это означает, что проблема боли затрагивает и нейропсихиатрию – еще одну область медицины, которая активно развивается. При обследовании больных должно также выполняться инструментальное исследование, которое необходимо проводить в максимально возможном объеме.

Патофизиология острой боли (рис. 1) включает повреждение тканей и раздражение периферических болевых рецепторов, при этом в месте повреждения возникает воспалительная реакция, выделяется масса болевых и воспалительных медиаторов – «воспалительный бульон» (эти вещества требуют отдельного анализа). Второй компонент этого сложного процесса – так называемое неvroгенное воспаление, при котором нейрокинины проникают из рецепторов в ткани, что сопровождается дополнительным выделением медиаторов и обеспечивает еще один компонент воспаления. Однако процесс не ограничивается периферическим звеном, поскольку хорошо известно, что информация о повреждении тканей далее поступает в полушария головного мозга, где ее путь раздваивается: одна «дорога» ведет к собственно перцепции боли, а вторая – к эмоциональному, аффективному и когнитивному сопровождению восприятия боли. Поэтому при лечении острой боли следует не только воздействовать на периферические ноцицепторы для устранения вторичных изменений – центральной сенситизации в задних рогах спинного мозга, но и препятствовать хронизации болевого синдрома, т. е. влиять на эмоциональное, аффективное и когнитивное сопровождение боли.

Рассмотрим клинический пример хронизации. У **больного С.**, 42 лет, без видимых причин внезапно развился болевой синдром в голени. Боль стала иррадиировать в коленный сустав и пяточную кость, в связи с чем пациент обратился к ревматологу. Ревматолог не обнаружил профильной патологии и направил пациента к нейрохирургу, который заподозрил, что причиной болевого синдрома является грыжа диска. Пациент обратился в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», где при обследовании был выявлен миогелез в икроножной мышце. Следует отметить, что пациент пришел к нам в клинику в довольно встревоженном состоянии, которое было обусловлено тем, что

в результате запутанного диагностического процесса у него стали появляться подозрения на то, что причиной боли может быть онкологическое заболевание. Однако когда ему было разъяснено, что проблема связана с миофасциальным болевым синдромом и его жизни и здоровью ничто не угрожает, пациент успокоился и, более того, отказался от предложенной ему блокады, сказав, что сможет справиться с болевым синдромом самостоятельно. Этот пример наглядно показывает, как высокий уровень тревожности пациента и недостаточно ясное представление о причине боли способствуют хронизации болевого синдрома.

Патофизиология хронической боли отличается тем, что собственно раздражение ноцицепторов может или совсем отсутствовать, или быть не столь значительным, как при острой боли. Основная же проблема заключается в дисфункции систем, модулирующих боль (рис. 2). Важнейшее значение в патофизиологии хронической боли имеют поведенческие, когнитивные и аффективные компоненты.

В качестве примера влияния таких компонентов можно привести результаты исследования, проведенного в нашей клинике. В исследование были включены пациенты с болевым синдромом после травмы спинного мозга и позвоночника. Было отмечено, что у многих пациентов с травмой спинного мозга после оперативного вмешательства по поводу такой травмы развивается хронический болевой синдром. Однако мы наблюдали весьма странный феномен: некоторые пациенты с нетерпением ожидали появления болевого синдрома, поскольку перед операцией им говорили, что возникновение боли является хорошим прогностическим признаком восстановления (что неверно). Этим пациентам болевой синдром не доставлял беспокойства, а, наоборот, в ряде случаев вызывал даже положительные эмоции, вследствие чего пациенты отказывались от противоболевой терапии.

Обратной, часто встречающейся, ситуацией является катастрофизация, которая выражается в том, что пациент начинает рассматривать свою боль как очень серьезную проблему, представляющую опасность для жизни. При исследовании в нашей клинике различных форм болевых синдромов — скелетно-мышечных, невропатических — было отмечено, что наряду с типичными проявлениями хронические боли имеют одно общее свойство: на характер и интенсивность болевого синдрома в большой степени влияют именно психологические составляющие — когнитивные и аффективные. Поэтому ведение таких пациентов должно включать, помимо консервативного или — при показаниях — нейрохирургического лечения, и психотерапевтическую коррекцию.

В результате обследования больного должна быть сформулирована полная клиничко-патофизиологическая концепция с обозначением всех основных составляющих: характера боли, патофизиологических компонентов (ноцицептивный, периферический/центральный, невропатический, психогенный, дисфункциональный), источника

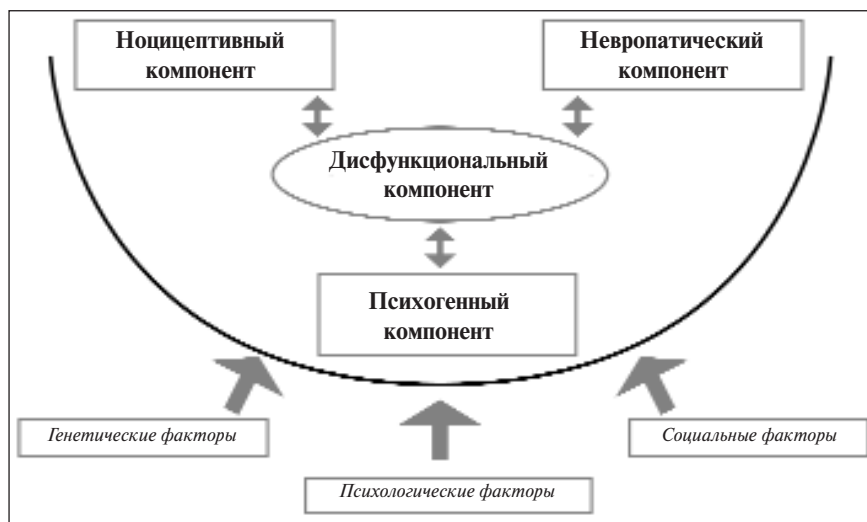


Рис. 3. Патофизиологическая структура хронической боли

боли, сопровождающих когнитивных, эмоциональных и поведенческих расстройств, социального статуса, основного заболевания, которое является причиной боли.

В ходе работы нашего коллектива была сформирована следующая позиция: рассматривая хроническую боль, не следует делить ее на ноцицептивную, невропатическую и психогенную, а надо выделять соответствующие компоненты сложного болевого синдрома. В связи с этим предлагается выделить отдельно дисфункциональный компонент боли, обусловленный нарушением взаимосвязи между системой ноцицепции и антиноцицепции (рис. 3).

В настоящее время в литературе появилась тенденция к использованию термина «дисфункциональная боль», которым обозначается большое число разных состояний — синдром раздраженной кишки, синдром интерстициального цистита и др. Однако введение такого термина представляется ненужным упрощением. Проблема состоит в том, чтобы найти клиничко-инструментальные характеристики каждого из этих компонентов, в том числе дисфункционального [1].

Важное значение имеет организация противоболевой помощи. Противоболевые центры должны включать стационарные и амбулаторные подразделения с мультидисциплинарной бригадой специалистов. В настоящее время таких центров в России практически нет.

Причинами низкой эффективности медицинской помощи пациентам, страдающим болью, являются недостаточный уровень образования врачей, недостаточная информированность населения, неправильная организация медицинской помощи пациентам с болью, а также низкая активность научных исследований.

Для решения этих проблем необходимо добиться понимания на правительственном уровне чрезвычайной важности вопроса помощи пациентам с хронической болью, улучшить междисциплинарное взаимодействие на уровне медицинских сообществ, организовать междисциплинарные кафедры медицины боли для обучения врачей на додипломном и последипломном уровне, расширять сеть специализированных кабинетов, отделений, центров лечения боли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестн РАМН 2012;9:54–8.

# ИНДЕКС ОГРАНИЧЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ИЗ-ЗА БОЛИ В ШЕЕ: ОЦЕНКА НАДЕЖНОСТИ РУССКОЙ ВЕРСИИ

М.А. Бахтадзе<sup>1</sup>, Г. Вернон<sup>2</sup>, К.О. Кузьминов<sup>1</sup>, Д.А. Болотов<sup>1</sup>, О.Б. Захарова<sup>3</sup>, Д.А. Ситель<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, <sup>2</sup>Канадский мемориальный колледж хиропрактики, Торонто, Онтарио, Канада, <sup>3</sup>Отделение физиотерапии ГБУЗ «Городская клиническая больница №23» Департамента здравоохранения г. Москвы, <sup>4</sup>Отделение мануальной терапии ГЛУ «Центр мануальной терапии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Проведена оценка надежности Индекса ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее (NDI) в группе из 123 пациентов с неспецифической болью в этой области. Длительность заполнения опросника составила  $3,6 \pm 1,5$  мин. Распределение значений оказалось нормальным:  $16,49 \pm 7,58$  балла; критерий Колмогорова – Смирнова  $d=0,08$ . Внутренняя согласованность NDI высокая:  $\alpha$  Кронбаха –  $0,83$ ; коэффициент межпунктовой корреляции –  $0,35$ . Оценка надежности по расщеплению: коэффициенты надежности Спирмена – Брауна –  $0,88$ , Гутмана –  $0,88$ . Оценка надежность – устойчивость: ICC – от  $0,72$  до  $0,92$  для отдельных разделов и  $0,92$  для NDI в целом. Конструктивная валидность: корреляция с 10-балльной VAS<sub>боли</sub> –  $0,62$ . Русская версия NDI является валидным, надежным инструментом и может быть использована как в клинических, так и в научных исследованиях.

**Ключевые слова:** боль в шее, ограничение жизнедеятельности, опросник, оценка надежности.

**Контакты:** Максим Альбертович Бахтадзе [bmaksb@gmail.com](mailto:bmaksb@gmail.com)

**The Neck Disability Index: reliability of the Russian version**  
Bakhtadze M.A.<sup>1</sup>, Vernon H.<sup>2</sup>, Kuzminov K.O.<sup>1</sup>, Bolotov D.A.<sup>1</sup>,  
Zakharova O.B.<sup>3</sup>, Sitel D.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University. Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. Moscow; <sup>2</sup>Canadian Memorial Chiropractic College. Toronto, Ontario. Canada; <sup>3</sup>City clinical hospital № 23. Department of physiotherapy. Moscow; <sup>4</sup>Center for manual therapy. Moscow Department of Healthcare

**Abstract:** Reliability of the Russian version of the NDI has been evaluated in the group of 123 patients with non-specific neck pain. NDI-Rus scores ( $16.49 \pm 7.58$  points) were distributed normally: criterion of Kolmogorov-Smirnov  $d=0.08$ . Missing items (4.8%) were negligible. Internal consistency: Cronbach's  $\alpha=0.83$ . Item-total correlation ranged from 0.32 to 0.67. Average Inter-Item= $0.35$ . Cronbach's  $\alpha$  if deleted one section – from 0.80 to 0.84. Test-retest ICC: from 0.72 to 0.92 for different sections and 0.92 for the NDI;  $p<0.05$ . Construct validity: NDI to VASpain= $0.62$ . The Russian version of the NDI is a reliable instrument, which can be useful both in clinical and scientific investigations.

**Key words:** disability, neck pain, reliability study, questionnaire.

**Contact:** Maxim A. Bakhtadze [bmaksb@gmail.com](mailto:bmaksb@gmail.com)

Боль в шее широко распространена среди населения: в общей популяции она встречается в 12,1–71,5% случаев, среди работающих – в 27,1–47,8% [7, 31, 39]. Одновременно боль в шее испытывают от 0,4 до 45% людей (в среднем 14,4%), ежегодно – от 4,8 до 79,5% (в среднем 25,8%) [41, 46]. Заболеваемость на 1000 человек колеблется от 0,055 (случаи впервые выявленной дискогенной радикулопатии) до 213 (по обращаемости по поводу боли в шее) и составляет 10,4–21,3% [31]. На заболеваемость влияет дорожный травматизм, занимающий среди основных причин ограничения жизнедеятельности в мире 10-е место, а в странах Восточной Европы – 7-е место [32, 46]. Важно учитывать и роль спортивной травмы: частота впервые выявленной травмы шеи – 0,02–21 на 1000 человек в зависимости от вида спорта [40, 41]. Частота жалоб на боли в шее выше среди работающих в офисах за компьютером [34, 42]. Течение заболевания характеризуется чередованием обострений и ремиссий; в 22,8% случаев окончательное выздоровление не наступает и боль в шее становится хронической [33, 38, 44].

В структуре мышечно-скелетных заболеваний боль в шее стоит на 2-м месте после боли в пояснице [46]. Как основная причина ограничения жизнедеятельности она занимает в мире 21-е, а в странах Западной, Центральной и Восточной Европы – 8, 14 и 18-е места соответственно [40, 46]. В общей популяции показатель YLDs<sup>1</sup> для боли в шее – 33 640 тыс. лет [46].

Для оценки ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее чаще всего применяют опросник с соответствующим названием: Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее – Neck Disability Index (NDI) [49, 50]. Несмотря на то что после публикации рекомендаций COSMIN (COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments) качество опросников, разработанных в 80–90-е годы прошлого века, стало подвергаться критике, измерительные свойства NDI на сегодняшний день признаны лучшими среди аналогичных опросников [48]. Являясь надежным, чувствительным инструментом с хорошей структурной и содержательной валидностью NDI, рекомендован для использования в клинической практике и научных исследованиях [36, 37, 48–50].

Русскую версию опросника NDI, включенную в руководство «Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии», применяли неврологи, нейрохирурги и врачи других специальностей [3, 6, 10, 11, 18, 19, 27, 28]. Оригинальный опросник NDI, разработанный в 1989 г., адаптирован во многих странах мира и переведен более чем на 25 языков [49]. В процессе адаптации первоначальный вариант был изменен, что улучшило свойства NDI как измерительного инструмента. Изменения коснулись и версии, с которой был

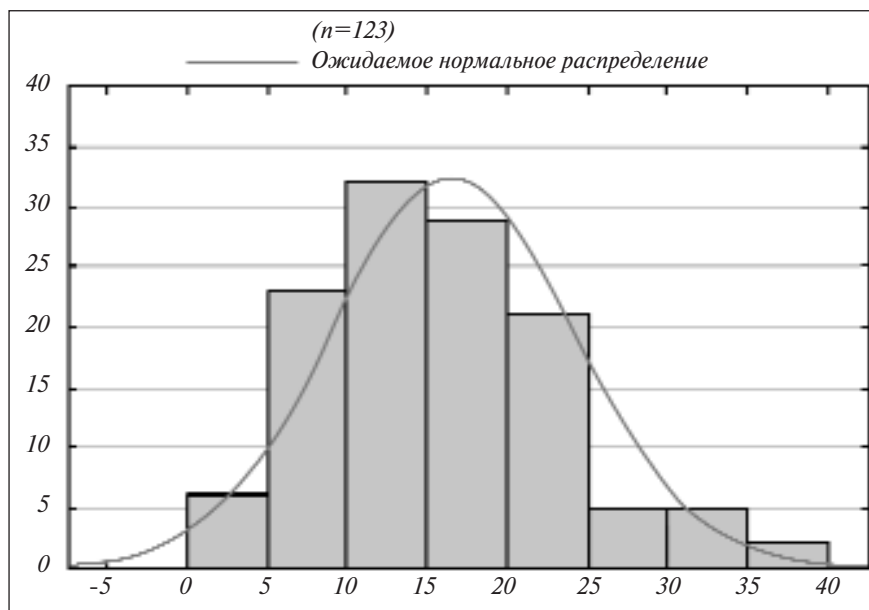
<sup>1</sup>YLDs – Years Lived with Disability (годы жизни, прожитые с ограничением жизнедеятельности).

сделан первый русский перевод, опубликованный в руководстве «Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии» [6]. Поэтому возникла необходимость адаптировать последнюю версию NDI в соответствии с рекомендациями COSMIN [29, 30, 35, 45, 47]. Валидность русской версии опросника была описана ранее [4, 5], оценка надежности приводится впервые. Цель настоящего исследования – оценка надежности русской версии опросника NDI ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее.

#### Материал и методы

При выборе пациентов мы ориентировались на рекомендации группы экспертов, работавших в рамках Декады костей и суставов 2000–2010 гг. Рекомендована градация боли в шее по четырем степеням по нарастающей от первой (grade I) до четвертой (grade IV) степени. I степень (grade I) – легкая неспецифическая боль в шее, не влияющая на жизнедеятельность или незначительно ее ограничивающая. II степень (grade II) – боль в шее, ограничивающая жизнедеятельность, но не сопровождающаяся неврологическими симптомами. III степень (grade III) – боль в шее, осложненная радикулопатией. IV степень (grade IV) – боль, обусловленная серьезными структурными повреждениями – опухолями, инфекциями, системными заболеваниями (подробнее см. [36]). В нашу группу вошли пациенты с болью в шее I, II и III степеней. Все пациенты были осмотрены, оценен их неврологический статус, проведена мануальная диагностика, выполнены рентгенография и/или магнитно-резонансная томография шейного и грудного отделов позвоночника. Все пациенты оценили интенсивность своей боли в шее по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Кроме того, на специальной схеме пациенты обозначили локализацию боли и ее иррадиацию (например, боль у основания шеи с иррадиацией в руку при цервикобрахиалгии; боль в субокципитальной области с иррадиацией в переднюю часть лица при цервикокраниалгии).

NDI состоит из 10 разделов (см. приложение). В каждом разделе содержится 6 утверждений; пациент должен отметить одно из них, которое точнее всего соответствует его состоянию на настоящий момент (на момент заполнения опросника). Степень ограничения жизнедеятельности оценивают в баллах. Каждому утверждению присваивают балл от 0 (ограничения нет) до 5 (ограничение максимальное). Минимальное число баллов для всего опросника – 0, максимальное – 50. Для оценки ограничения жизнедеятельности (при заполнении пациентом всех 10 разделов) число баллов суммируют и вычисляют общий балл. Если один из 10 разделов пропущен (чаще всего – «Вожделение»), сумму баллов, полученных при заполнении 9 разделов, суммируют, делят на 9 и умножают на 10. Можно провести оценку жизнедеятельности в процентах. При этом, если заполнены все 10 разделов опросника, число баллов делят на 50 и умножают на 100%. Если заполнены только 9 разделов, число баллов делят на 45 (максимальное число баллов, которое можно получить, заполнив 9 разделов опросника) и умножают на 100% (подробнее см. [5]).



Оценка нормальности распределения полученных значений.  
На оси абсцисс – значения ограничения жизнедеятельности в баллах,  
на оси ординат – число наблюдений

Критериями исключения были боль в шее, обусловленная онкологическими, системными, инфекционными заболеваниями, острыми травмами позвоночника (IV степень); боль в шее на фоне психических заболеваний.

Статистические расчеты выполнены в программах Statistica 8.0 и Microsoft Office Excel 2010. Для оценки нормальности распределения применены критерии Колмогорова – Смирнова, Лиллиефорса [15], для оценки внутренней согласованности Индекса – коэффициенты  $\alpha$  Кронбаха, стандартизованный  $\alpha$ , коэффициент усредненной межпунктовой корреляции, коэффициенты по расщеплению (split-half) Спирмена – Брауна и Гутмана. Для оценки надежности – устойчивости использовали коэффициент интраклассовой корреляции – Intraclass Correlation Coefficient (ICC); конструктивной валидности – коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $R_s$  [6, 8].

#### Результаты и обсуждение

Исследование проведено на базе Центра мануальной терапии и отделения физиотерапии городской клинической больницы №23 Департамента здравоохранения г. Москвы. Набор в группу был начат 1 сентября 2011 г. и закончен 30 апреля 2013 г. Группа была сформирована методом сплошной выборки из числа первичных пациентов с болью в шее ( $n=123$ ), заполнивших валидную версию опросника. В нее вошло 100 женщин и 23 мужчины. Средний возраст пациентов –  $38,44 \pm 10,77$  года (min – 20, max – 67). В группу не вошли пациенты с психическими заболеваниями ( $n=3$ ), метастазами в шейный отдел позвоночника ( $n=2$ ), острым инфекционным заболеванием ( $n=1$ ), ревматоидным артритом в стадии обострения ( $n=1$ ), острой травмой шеи ( $n=1$ ).

Степень ограничения жизнедеятельности в баллах рассчитали как для каждого пациента, так и для всей группы. Для всей группы получен результат  $16,49 \pm 7,58$  балла (min – 1,00, max – 38,88), свидетельствующий о преобладании пациентов с умеренным нарушением жизнедеятельности. Распределение по степени ограничения жизнедеятельности для всей группы представлено на рисунке.

Таблица 1. Данные о группе пациентов, заполнивших опросник ( $n=123$ )

Показатель		n	%
Образование	Высшее	70	56,91
	Среднее	53	43,09
Работа	Работающие	91	73,98
	Неработающие	32	26,02
Неработающие	Пенсионеры	6	4,88
	Домохозяйки	18	14,63
	Студенты	8	6,5
Стадия заболевания	Острая или стадия обострения	38	30,89
	Хроническая	85	69,11
Симптомы	Цервикалгия	38	30,89
	Цервикокраниалгия	51	41,46
	Невропатия затылочного нерва	12	9,75
	Цервикобрахиалгия:	34	27,64
	дискогенная радикулопатия	10	8,13
	ощущение онемения в руке (руках)	64	52,03
	ощущение головокружения, неустойчивости	123	100
Синдромы	Миофасциальный болевой синдром	123	100
Головная боль	Всего пациентов с головной болью	108	87,8
	Интенсивность умеренная, сильная, очень сильная	72	58,54
	Головная боль напряжения	52	42,28
	Цервикогенная головная боль	33	26,83
	Мигрень	16	13
Травма шеи в анамнезе	Хлыстовая травма шеи	14	11,38
	Другие виды травмы шеи	6	4,88

Из рисунка видно, что распределение полученных значений соответствует ожидаемому нормальному распределению. Это же следует и из расчетов: критерий Колмогорова – Смирнова близок к нулю ( $d=0,08$  при  $p > 0,20$ ), критерий Лиллиефорса  $< 0,10$ .

Как правило, пациенты полностью заполняли 9 разделов опросника. Не имевшие навыков вождения автомобиля или не пользовавшиеся автомобилем для передвижения оставляли пропуски в разделе 8 – «Вождение». Число пропущенных ячеек – 59, что составило 5,04% от числа заполненных ячеек (1171) и 4,8% от общего числа ячеек (1230). Это небольшой процент пропусков, не влияющий на конечный результат; программа Statistica 8.0 позволяет обрабатывать данные, игнорируя пропуски (подробнее о методе игнорирования пропусков см. [9]).

В первый раз опросник заполнили 123 пациента с болью в шее. Характеристика группы представлена в табл. 1.

У большинства пациентов боль в шее можно было охарактеризовать как неспецифическую или механическую [14, 21]. Примерно у 9% пациентов с цервикокраниалгией и 8% с цервикобрахиалгией боль имела невропатический характер и была обусловлена соответственно нев-

ропатией большого затылочного нерва или дискогенной радикулопатией [1, 16, 17].

Умеренные и интенсивные головные боли отмечены у 88% пациентов, при этом преобладала головная боль напряжения (42%), в меньшей степени – цервикогенная головная боль (27%) и мигрень (13%). У многих пациентов имело место сочетание первичных и вторичных головных болей [20, 22–25]. У 16% пациентов в анамнезе зарегистрирована травма шеи, при этом хлыстовая травма, полученная в дорожно-транспортном происшествии, – у 11% [32].

При обследовании, помимо NDI, пациенты заполняли другой опросник, в котором надо было отметить наличие или отсутствие таких симптомов, как головокружение, нарушение координации, неустойчивость, и оценить их интенсивность по шкале от 0 до 5 баллов. Характерно, что эпизоды нарушения координации (чаще редкие), головокружения (в основном легкие или умеренные) отметили все 123 пациента. Вероятно, имела место связь этих симптомов с миофасциальным

болевым синдромом мышц шеи, плечевого пояса, над- и межлопаточной области, который наблюдали в 100% случаев [2, 12, 13].

Длительность заболевания составила в среднем  $5,65 \pm 5,81$  года (min – 1 мес, max – 27 лет).

Заполнение опросника обычно занимало около 3–4 мин (табл. 2).

Полученные нами результаты относительно времени заполнения опросника согласуются с данными других аналогичных исследований.

#### Оценка внутренней согласованности NDI

Внутреннюю согласованность опросника оценивали несколькими способами: рассчитывали коэффициент надежности  $\alpha$  для каждого раздела опросника, для всего опросника в целом, а также коэффициенты надежности по расщеплению. Результаты представлены в табл. 3–5.

Как видно из табл. 3, значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена для каждого раздела с опросником в целом находятся в пределах 0,32–0,67 (корреляция от умеренной до средней). При этом наблюдали достаточно высокие значения коэффициента  $\alpha$  Кронбаха: 0,80–0,84. Это говорит о том, что каждый раздел хорошо согласован со всем опросником.

Таблица 2. Продолжительность (мин) 1-го ( $n=123$ ) и 2-го ( $n=86$ ) заполнения опросника

Группа	1-е ( $n=123$ )	2-е ( $n=86$ )	t	p
Все пациенты	$3,6 \pm 1,05$	$2,75 \pm 1,03$	5,59*	0,000
Лица с высшим образованием	$3,39 \pm 1,12$	$2,53 \pm 0,1$	2,65*	0,010
Лица со средним образованием	$4,01 \pm 0,97$	$3,08 \pm 0,1$	24,83*	0,000

Примечание. t, p – критерии достоверности различий; \* – различия достоверны.



Таблица 3. Оценка внутренней согласованности NDI: расчет коэффициента надежности  $\alpha$  для каждого раздела

Названия разделов	Число баллов по каждому разделу (среднее $\pm$ СО)	Общее число баллов, если убрать один раздел (среднее $\pm$ СО)	R <sub>s</sub> -корреляция каждого раздела с опросником в целом	$\alpha$ Кронбаха (если убрать раздел)
Интенсивность боли в шее	1,84 $\pm$ 0,88	13,22 $\pm$ 6,45	0,54	0,82
Самообслуживание	0,77 $\pm$ 0,73	14,30 $\pm$ 6,54	0,54	0,82
Поднимание предметов	0,94 $\pm$ 0,96	14,13 $\pm$ 6,37	0,58	0,81
Чтение	1,77 $\pm$ 1,32	13,30 $\pm$ 6,15	0,55	0,81
Головная боль	2,45 $\pm$ 1,39	12,61 $\pm$ 6,40	0,32	0,84
Концентрация внимания	1,00 $\pm$ 0,82	14,06 $\pm$ 6,63	0,36	0,83
Работоспособность	1,53 $\pm$ 1,26	13,53 $\pm$ 6,12	0,55	0,81
Вождение	1,58 $\pm$ 1,12	13,48 $\pm$ 6,20	0,63	0,80
Сон	1,66 $\pm$ 1,22	13,41 $\pm$ 6,16	0,60	0,80
Отдых и досуг	1,53 $\pm$ 1,21	13,53 $\pm$ 6,09	0,67	0,80

*Примечание.* Здесь и в табл. 4: СО – стандартное отклонение.

Таблица 4. Оценка внутренней согласованности NDI: расчет коэффициента надежности  $\alpha$  для опросника в целом

Среднее $\pm$ СО	Коэффициент межпунктовой корреляции	$\alpha$ Кронбаха	$\alpha$ стандартизованный
16,49 $\pm$ 7,57	0,35	0,83	0,84

Таблица 5. Оценка внутренней согласованности NDI по расщеплению

Способ разделения NPI на части по разделам	г Пирсона* между 1-й и 2-й частями	$\alpha$ Кронбаха для 1-й части	$\alpha$ Кронбаха для 2-й части	Коэффициент надежности Спирмена – Брауна	Коэффициент надежности Гутмана
1, 3, 5, 7, 9/2, 4, 6, 8, 10	0,79	0,67	0,72	0,88	0,88
1–5/6–10	0,77	0,63	0,75	0,87	0,86

*Примечание.* \* При оценке надежности по расщеплению в программе Statistica 8.0 по умолчанию рассчитывается коэффициент корреляции Пирсона г.

Как следует из табл. 4, мы имеем оптимальный показатель межпунктовой корреляции – 0,35 (удовлетворительный диапазон 0,2–0,5), не превышающий значение 0,5. Значения коэффициентов  $\alpha$  Кронбаха (0,83) и стандартизованного  $\alpha$  (0,84) подтверждают высокую внутреннюю согласованность всех разделов опросника.

Результаты оценки надежности и внутренней согласованности NDI методом разделения на две равные части (split-half надежность, или надежность по расщеплению) представлены в табл. 5.

Таким образом, разделение NDI на две равные части двумя разными способами (четные/нечетные и первые 5/вторые 5) также свидетельствует о согласованности его разделов. Иными словами, все разделы опросника различаются и в то же время взаимосвязаны, т. е. дают возможность измерить одно и то же – ограничение жизнедеятельности из-за боли в шее.

#### Оценка надежности – устойчивости (test – retest)

Повторно опросник заполнили 86 из 123 пациентов. Интервал между 1-м и 2-м заполнением составил в среднем 3 дня (от 2 до 7 дней), что соответствует рекомендациям [6]. Учитывали данные только тех пациентов, которые

за этот период не получали лечение. Результаты оценки надежности – устойчивости представлены в табл. 6.

Таким образом, высокие значения ICC (0,72–0,92), полученные как для каждого раздела, так и для всего опросника, свидетельствуют о его высокой надежности – устойчивости.

#### Оценка конструктивной валидности

Для оценки конструктивной валидности опросника рассчитали корреляцию между интенсивностью боли в шее, определенной самими пациентами по 10-балльной ВАШ, и степенью ограничения жизнедеятельности (данные в обоих случаях были представлены в баллах). Выявлена прямая зависимость между интенсивностью боли в шее по ВАШ и степенью ограничения жизнедеятельности на момент осмотра ( $R_s=0,62$ ), что свидетельствует о хорошей конструктивной валидности NDI.

Число международных исследовательских проектов, в которых применяют различные опросники, впервые разработанные на английском языке для англоговорящих стран и впоследствии переведенные на другие языки для использования в других культурах, постоянно увеличивается. Опросник является измерительным инструментом, использу-

Таблица 6. Оценка надежности – устойчивости NDI (test – retest)

Названия разделов	1-е заполнение (test)	2-е заполнение (retest)	ICC
Интенсивность боли в шее	1,85±0,98	1,68±0,90	0,77
Самообслуживание	0,85±0,74	0,93±0,73	0,72
Поднимание предметов	1,00±0,99	1,07±0,94	0,73
Чтение	1,87±1,34	1,68±1,26	0,73
Головная боль	2,58±1,38	2,50±1,37	0,92
Концентрация внимания	1,21±0,93	1,20±0,99	0,78
Работоспособность	1,58±1,27	1,52±1,18	0,82
Вожделение	1,51±1,06	1,49±1,02	0,78
Сон	1,66±1,39	1,60±1,19	0,88
Отдых и досуг	1,55±1,11	1,49±1,10	0,77
Общий балл	15,73±7,31	15,38±6,95	0,92

*Примечание.*  $p < 0,05$ .

емым в биомедицинских исследованиях. Просто перевести с английского языка оригинальный опросник недостаточно, поскольку такой перевод может содержать ошибки. Его необходимо адаптировать к тем условиям, в которых его будут применять. Измерительный потенциал адаптированной версии должен соответствовать измерительному потенциалу оригинала (как минимум быть не ниже его). Адаптация должна состоять из нескольких последовательных этапов. Оценка валидности и надежности адаптированной версии – обязательные этапы. Если качество адаптированной версии высокое, результаты исследований, в которых она применяется, можно сопоставлять с результатами аналогичных международных исследований [6, 29, 30, 43].

Как говорит его название, опросник NDI, состоящий из 10 разделов, предназначен для оценки ограничения жизнедеятельности пациентов с болью в шее. Названия его разделов соответствуют названиям категорий и/или доменов<sup>2</sup> Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ)<sup>3</sup>, охватывающей «все структуры и функции организма, а также все сферы жизни, от базисных навыков обучения, использования зрения до сложных сфер, таких как межличностные взаимодействия и трудовая занятость» [26]. Перевод опросника сделан с учетом перевода русской версии МКФ, цель которой – «обеспечить унифицированным стандартным языком и определить рамки для описания показателей здоровья и показателей, связанных со здоровьем». Таким образом, названия терминов в русских версиях NDI и МКФ стандартизованы и в основном совпадают. В то же время, в

отличие от МКФ, в NDI в соответствии с рекомендациями COSMIN использован стиль разговорной речи [35, 45].

Все разделы NDI хорошо согласованы как между собой, так и с опросником в целом (см. табл. 1, 2): значения  $\alpha$  Кронбаха для его разделов  $\geq 0,80$ , для опросника в целом – 0,83. Хорошая согласованность получена и при оценке его надежности по расщеплению (см. табл. 3): коэффициенты Спирмена – Брауна и Гутмана  $\geq 0,86$ . Для NDI характерна высокая надежность – устойчивость (см. табл. 4): значения ICC для его разделов находятся в пределах 0,72–0,92, а для опросника в целом оно составляет 0,92. Значение  $R_s = 0,62$  при оценке корреляции между интенсивностью боли в шее по ВАШ и степенью ограничения жизнедеятельности на момент осмотра говорит о хорошей конструктивной валидности NDI. Для заполнения опросника, написанного простым и понятным языком, требуется всего 3–4 мин.

Полученные нами результаты хорошо согласуются с данными авторов, проводящих адаптацию оригинального NDI в других странах [47]. Оценке чувствительности опросника будет посвящена следующая публикация.

Таким образом, адаптированная русская версия опросника NDI является валидным, надежным и удобным инструментом, который можно применять как в клинической практике, так и в научных исследованиях.

#### **Благодарность**

*Авторы выражают благодарность В.Ю. Андрианову и К.С. Аняньеву за помощь в наборе группы пациентов.*

<sup>2</sup>В МКФ домен – это практически значимый набор взаимосвязанных физиологических функций, анатомических структур, действий, задач и сфер жизнедеятельности.

<sup>3</sup>Утверждена 22 мая 2001 г. 54-й сессией Генеральной ассамблеи ВОЗ (резолюция WHA 54.21).

**Приложение. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее**

Этот опросник разработан специально для того, чтобы стало ясно, насколько боль в шее ограничивает вашу жизнедеятельность. Пожалуйста, в каждом разделе отметьте **одно утверждение**, которое больше всего соответствует вашему состоянию **на настоящий момент**. Вам может показаться, что в каждом разделе содержится более одного утверждения, относящегося к Вам. Однако, пожалуйста, отметьте только **одно утверждение**, точнее всего описывающее Ваше состояние.

**Раздел 1. Интенсивность боли в шее**

- В настоящий момент у меня нет боли в шее.
- В настоящий момент боль в шее очень легкая.
- В настоящий момент боль в шее умеренная.
- В настоящий момент боль в шее довольно сильная.
- В настоящий момент боль в шее очень сильная.
- В настоящий момент боль в шее самая сильная из всех болей, которые только можно себе представить.

**Раздел 2. Самообслуживание (умывание, одевание и т. п.)**

- Я могу обслуживать себя нормально без особой боли в шее.
- Я могу обслуживать себя нормально с некоторой болью в шее.
- Самообслуживание причиняет мне боль в шее, и мне приходится быть медлительным и осторожным.
- Я нуждаюсь в посторонней помощи, но в основном обслуживаю себя самостоятельно.
- Чтобы обслуживать себя нормально, я по большей части нуждаюсь в ежедневной посторонней помощи.
- Я не могу самостоятельно одеться. Я с трудом умываюсь и остаюсь в постели.

**Раздел 3. Поднимание предметов**

- Я могу поднимать тяжелые предметы без особой боли в шее.
- Я могу поднимать тяжелые предметы с некоторой болью в шее.
- Боль в шее мешает мне поднимать тяжелые предметы с пола, но я могу справиться с этим, если они расположены удобно, например на столе.
- Боль в шее не дает мне поднимать тяжелые предметы с пола, но я могу справиться с легкими предметами или предметами средней тяжести, если они удобно расположены.
- Я могу поднимать только очень легкие предметы.
- Я вообще не могу ни поднять, ни перенести что-либо.

**Раздел 4. Чтение**

- Я могу читать столько, сколько захочу, без боли в шее.
- Я могу читать столько, сколько захочу, с легкой болью в шее.
- Я могу читать столько, сколько захочу, с умеренной болью в шее.
- Я не могу читать столько, сколько захочу, из-за умеренной боли в шее.
- Я не могу читать столько, сколько захочу, из-за сильной боли в шее.
- Из-за боли в шее я не могу читать совсем.

**Раздел 5. Головная боль**

- У меня нет головных болей.
- У меня нечасто бывают слабые головные боли.
- У меня бывают нечастые умеренные головные боли.
- У меня часто бывают умеренные головные боли.
- У меня часто бывают сильные головные боли.
- Голова болит постоянно.

**Раздел 6. Концентрация внимания**

- Я могу полностью сосредоточиться без особых затруднений.
- Я могу полностью сосредоточиться с небольшими затруднениями.
- Чтобы сосредоточиться, мне нужно приложить достаточные усилия.
- Мне довольно трудно сосредоточиться.
- Мне крайне тяжело сосредоточиться.
- Я не могу сосредоточиться совсем.

**Раздел 7. Работоспособность**

- Я могу работать столько, сколько необходимо, вообще без боли в шее.
- Я могу работать столько, сколько необходимо, с небольшой болью в шее.
- Я могу работать столько, сколько необходимо, с умеренной болью в шее.
- Я не могу работать столько, сколько необходимо, из-за умеренной боли в шее.
- Из-за сильной боли в шее я с трудом делаю какую-либо работу.
- Из-за сильной боли в шее я не могу работать совсем.

**Раздел 8. Вождение**

- Я могу водить машину вообще без боли в шее.
- Я могу водить машину столько, сколько захочу, со слабой болью в шее.
- Я могу водить машину столько, сколько захочу, с умеренной болью в шее.
- Я не могу водить машину столько, сколько захочу, из-за умеренной боли в шее.
- Из-за сильной боли в шее я с большим трудом могу водить машину.
- Из-за боли в шее я не могу водить машину совсем.

**Раздел 9. Сон**

- У меня нет проблем со сном.
- Мой сон слегка нарушен (менее чем 1 ч бессонницы).
- Мой сон немного нарушен (1–2 ч бессонницы).
- Мой сон умеренно нарушен (2–3 ч бессонницы).
- Мой сон сильно нарушен (3–5 ч бессонницы).
- Мой сон полностью нарушен (5–7 ч бессонницы).

**Раздел 10. Отдых и досуг (свободное время)**

- Я могу отдыхать и развлекаться вообще без боли в шее.
- Я могу отдыхать и развлекаться с некоторой болью в шее.
- Из-за боли в шее мне доступно большинство, но не все виды отдыха и развлечений.
- Из-за боли в шее мне доступны лишь некоторые виды отдыха и развлечений.
- Из-за боли в шее я могу отдыхать и развлекаться с большим трудом.
- Из-за боли в шее я совсем не могу отдыхать и развлекаться.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Боль. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М., 2001;106–24.
2. Барташевич В. В. Шейный миофасциальный болевой синдром: Дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 2005.
3. Бахтадзе М. А., Вернон Г., Каралкин А.В. и др. Церебральная перфузия у больных с хронической цервикалгией. Часть I: Оценка корреляции между степенью нарушения жизнедеятельности из-за болей в шее и уровнем церебральной перфузии. Мануальная терапия (Обнинск) 2012;46(2):3–14.
4. Бахтадзе М. А., Вернон Г., Кузьминов К.О. и др. Индекс нарушения жизнедеятельности при боли в шее: подготовка к адаптации предварительной русской версии. Мануальная терапия (Обнинск) 2013;49(1):20–8.
5. Бахтадзе М.А., Болотов Д.А., Кузьминов К.О. и др. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее. Русская версия. Мануальная терапия (Обнинск) 2013;50(2)(в печати).
6. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: Руководство для врачей и научных работников. М., 2004;399–418.
7. Власов В.В. Эпидемиология: Учебное пособие. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006;464 с.
8. Волочков А.А. Краткое руководство по выполнению практических компьютерных заданий по психодиагностике. Пермь: ИП ПГПУ, 2009;1–19.
9. Гайдышев И. П. Моделирование стохастических и детерминированных систем: руководство пользователя программы AtteStat. Курган, 2013. Электронный источник: <http://odtdocs.ru/literatura/2305/index.htm?page=58>.
10. Гуша А.О. Диагностика и хирургическое лечение дегенеративных компрессионных синдромов на уровне шейного отдела позвоночника: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
11. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007;198 с.
12. Иваничев Г.А., Иваничев В.Г. Миофасциальный болевой синдром шеи и атаксия. Международный неврологический журнал 2008;1(17). Электронный источник: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-4759/>
13. Иваничев Г.А. Цервикальная атаксия (шейное головокружение). Казань: Идел-Пресс, 2010;243 с.
14. Исайкин А.И. Боль в шейном отделе позвоночника. Трудный пациент 2012;7:36–40.
15. Кабанов С.В. Использование Пакета Statistica 5.0 для статистической обработки опытных данных. Саратов, 2001;47 с.
16. Камчатнов П.Р. Невропатическая боль — возможность применения прегабалина. Consilium Medicum 2007;9(2):133–7. Электронный источник: <http://www.consilium-medicum.com>
17. Кукушкин М.Л. Комплексная терапия неспецифической боли внизу спины. Российский журнал боли 2010;(1):33–6.
18. Люткевич А.А. Изменения вегетативной регуляции и церебральной гемодинамики при шейно-черепном синдроме, методы коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2008;130 с.
19. Маркин С.П. Лечение больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника: Методические рекомендации. М., 2005; 38 с.
20. Международная классификация головных болей. 2-е изд. Полная русскоязычная версия. Международное общество головной боли, 2003;380 с.
21. Никифоров А.С., Авакян Г.Н., Мендель О.И. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. М.: Медпрактика-М, 2011;264 с.
22. Осипова В.В. Первичные головные боли. В кн.: Неврология: национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н.Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;700–31.
23. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли. Практическое руководство. М.: ООО "ПАГРИ-Принт", 2007;60 с.
24. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2012; 6(2). Электронный источник: <http://lekarius.ru/external/paper/18922>
25. Ситель А.Б. Избавься от боли. Головная боль. М.: АСТ, 2011;128 с.
26. Шостка Г.Д., Раснянский В.Ю., Квашинин А.В. и др. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ, 2001;342 с.
27. Юсупов М.Н. Сравнительный анализ структурных и функциональных проявлений цервикальной спондилогенной миелопатии до и после декомпрессивных операций: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011.
28. Bakhtadze M.A., Vernon H., Karalkin A.V. et al. Cerebral perfusion in patients with chronic neck and upper back pain: preliminary observations. J Manipulative Physiol Ther 2012;35(2):76–85.
29. Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. Spine 2000;25(24):3186–91.
30. Bowden A., Fox-Rushby J.A. A systematic and critical review of the process of translation and adaptation of generic health-related quality of life measures in Africa, Asia, Eastern Europe, the Middle East, South America. Soc Sci Med 2003; 57(7):1289–306.
31. Carroll L.J., Hogg-Johnson S., Haldeman S. et al. Course and prognostic factors for neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Spine 2008;33(4 Suppl):75–82.
32. Carroll L.J., Holm L.V., Hogg-Johnson S. et al. Course and prognostic factors for neck pain in whiplash-associated disorders (WAD): results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. J Manipulative Physiol Ther 2009;32(2 Suppl):97–107.
33. Cote P., Cassidy J.D., Carrol L.J. et al. The annual incidence and course of neck pain in the general population: a population-based cohort study. Pain 2004;112(3):267–73.
34. Ghaffari M., Alipour A., Farshad A.A. et al. Incidence and recurrence of disabling low back pain and neck-shoulder pain. Spine 2006;31(21):2500–6.
35. Gjersing L., Caplehorn J.R., Clausen T. Cross-cultural adaptation of research instruments: language, setting, time and statistical considerations. BMC Med Res Methodol 2010;10(13). Электронный источник: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/10/13>
36. Guzman J., Haldeman S., Carrol L.J. et al. Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: from concepts and findings to recommendations. Spine 2008;33(Suppl):199–213.
37. Hains F., Waalen J., Mior S. Psychometric properties of the neck disability index. J Manipulative Physiol Ther 1998;21(2):75–80.
38. Haldeman S., Carroll L., Cassidy J.D. Findings from the Bone and Joint Decade 2000 to 2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. J Occup Environ Med 2010;52(4):424–7.
39. Haldeman S., Carrol L.J., Cassidy J.D. et al. The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: Executive Summary. Spine 2008;33(4).
40. Hogg-Johnson S., Carrol L.J., Holm L.W. et al. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. J Manipulative Physiol Ther 2009;32(2 Suppl):46–60.
41. Hoy D.G., Protani M., De R., Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. Best Pract Res Clin Rheum 2010;24(6):783–92.
42. Hush J.M., Maher C.G., Refshauge K.M. Risk factors for neck pain in office workers: a prospective study. BMC Musculoskelet Disord 2006;7(81). Элек-

тронный источник: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/7/81>  
 43. Jorritsma W., Dijkstra P.U., de Vries G. et al. Detecting relevant changes and responsiveness of Neck Pain and Disability Scale and Neck Disability Index. *Eur Spine* 2012;21(12):2550–7.  
 44. Kaaria S., Laaksonen M., Rahkonen O. Risk factors of chronic neck pain: A prospective study among middle-aged employees. *Eur J Pain* 2011;16(6):911–20.  
 45. Mokkink L.B., Terwee C.B., Patric D.L. et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology,

and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):737–45.  
 46. Murray C.J., Vos T., Lozano R. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2197–223.  
 47. Schellingerhout J.M., Heymans M.V., Verhagen A.P. et al. Measurement properties of translated versions of neck-specific questionnaires: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2011;11(87). Электронный источ-

ник: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/11/87>  
 48. Schellingerhout J.M., Verhagen A.P., Heymans M.W. Measurement properties of disease-specific questionnaires in patients with neck pain: a systematic review. *Qual Life Res* 2012;21(4):659–70.  
 49. Vernon H. The Neck Disability Index: state-of-the-art, 1991–2008. *J Manipulative Physiol Ther* 2008;31(7):491–502.  
 50. Vernon H., Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther* 1991;14(7):409–15.

## ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.В. Сергеев<sup>1</sup>, А.П. Рачин<sup>2</sup>, Т.Г. Авдеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России

*У детей подросткового возраста с патологией щитовидной железы (ЩЖ) и желудочно-кишечного тракта выявлено неблагоприятное влияние данных заболеваний на течение головной боли напряжения (ГБН). Отмечена тенденция к повышению интенсивности болевого синдрома, хронизации цефалгии и снижению качества жизни ребенка. Установлено, что при сочетании ГБН и патологии ЩЖ у подростков происходят динамические изменения процессов направленного внимания, анализа полученной информации, процессов памяти.*

**Ключевые слова:** головная боль напряжения в детском возрасте.  
**Контакты:** Алексей Владимирович Сергеев [sergeev.amd@gmail.com](mailto:sergeev.amd@gmail.com)

### Tension-type headache in children with thyroid gland and gastro-intestinal diseases

A.V. Sergeev<sup>1</sup>, A.P. Rachin<sup>2</sup>, T.G. Avdeeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechinov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Smolensk State Medical Academy, Smolensk

*It was revealed an adverse impact pathology of thyroid gland (TG) and gastrointestinal tract on course of tension-type headache (TTH) in adolescents with such pathology. The trend of increasing pain syndrome intensity, chronization of headache and reduction of quality of life was noted. It was determined that in case of combination between TTH and pathology of TG in adolescents occur a dynamic changes in directional focus processes, analyzes of receive information and memory processes.*

**Key words:** tension-type headache in adolescents  
**Contacts:** Alexey Vladimirovich Sergeev [sergeev.amd@gmail.com](mailto:sergeev.amd@gmail.com)

Нейрофизиологические особенности первичных головных болей (ГБ) в детском возрасте представляют значительный интерес. В настоящее время получены многочисленные результаты электрофизиологических исследований, направленных на уточнение диагностических критериев головных болей, основных звеньев патогенеза, а также на оценку эффективности терапии [7, 8, 12–16, 20–22, 26–28]. Однако в большинстве случаев нейрофизиологические характеристики ГБ изучали у взрослого населения [2, 24, 26]. При этом данные большинства исследований ГБ в детском возрасте весьма противоречивы, трудно поддаются интерпретации и часто оцениваются в отрыве от клинических и психологических факторов [5, 6, 11, 17, 24].

На основании анализа изменений когнитивных вызванных потенциалов (ВП) установлено, что при хронической ежедневной ГБ отмечаются изменения процессов вни-

мания, принятия решений, а также как долговременного, так и оперативного компонентов памяти [7, 13, 14, 17, 28].

Значение когнитивных ВП (P300, CNV) заключается в том, что они сопровождают интегративные процессы центральной переработки информации и служат объективным инструментом в оценке нарушений когнитивных функций человека [1, 3, 22, 26].

Следует отметить, что основной составляющей потенциала P300 является комплекс волн N200–P300. Генерацию компонента N200 связывают с распознаванием и дифференцировкой стимула, а собственно компонент P300 — с принятием решения и запоминанием. В случае усложнения методики P300 с введением альтернативных стимулов и требованием выбора, распознавания и удержания в памяти вербальной и невербальной информации возможно объективное суждение о различных психофизиологических аспектах. По данным литературы, характеристики (амплитуда и

латентный период) P300 ассоциируются со многими когнитивными и биологическими детерминантами, к которым относятся изменения внешней среды — вероятностная структура сигналов, объем извлекаемой памяти, уровень мотивации, физиологическое состояние организма, уровень бодрствования, утомление, влияние психотропных лекарственных препаратов [1, 3, 4, 15, 22, 23]. Кроме того, параметры P300 коррелируют со степенью сложности принимаемого решения и выполняемой задачи [1, 26].

В ответ на вербальную стимуляцию большая амплитуда P300 регистрируется в левом полушарии, а на невербальную стимуляцию — в правом [4]. Кроме этого, на выделение потенциала P300, а также значений его амплитуды и латентности влияют возраст, пол и когнитивные нарушения, прежде всего в оперативной и кратковременной памяти. Общей закономерностью патологии является удлинение периодов латентности и уменьшение амплитуды P300 [1, 22].

Проведено несколько исследований, посвященных изучению когнитивного ВП (P300) при первичных головных болях у детей. По данным G. Mazzotta и соавт. [20], не было обнаружено достоверных различий между группами в значениях амплитуды и латентности в межприступный период. В то же время отмечались тенденции к удлинению периодов латентности и уменьшению амплитуды P300 в группе больных в момент приступа мигрени в сравнении с эпизодом головной боли напряжения (ГБН), когда достоверные различия отсутствовали. По мнению авторов, динамика параметров P300 при мигрени отражает вовлеченность ацетилхолина и норадреналина в патогенез мигрени.

S. Evers и соавт. [17] при изучении потенциала P300 у подростков, страдающих различными вариантами ГБ (мигрень с аурой и без нее, эпизодическая ГБН и лекарственная эрготаминовая ГБ), не выявили достоверных различий в амплитуде, латентности и времени реакции между сравниваемыми группами и контролем. Вместе с тем в группе больных с мигренью отмечена отличная от других видов цефалгии динамика габитуации латентности и амплитуды P300, что позволило авторам сделать вывод о возможности использования данного метода в дифференциальной диагностике мигрени и ГБН.

При анализе параметров P300 у пациентов, страдающих эпизодической ГБН и хронической болью в нижней части спины, S. Demirci и S. Savas [16] не обнаружили достоверных различия в амплитуде и латентности при первом измерении потенциала. В то же время группа контроля и больные с эпизодической ГБН достоверно отличались по габитуации латентности P300 от пациентов, страдающих хронической болью в нижней части спины. По результатам исследования обсуждается возможность применения метода для дифференциации эпизодических и хронических болевых феноменов.

F. Pusa и M. Tommaso [24] продемонстрировали изменения процессов оперативной и долговременной памяти у детей, страдающих мигренью (удлинение латентных периодов P300).

При изучении особенностей P300 у подростков с ГБН А.П. Рачин [6] выявил удлинение латентных периодов в группе пациентов с высокой интенсивностью болевого синдрома.

W. Chen и соавт. [14] установили, что у подростков независимо от вида первичной ГБ (мигрень, эпизодическая или хроническая ГБН) отмечается дефицит не только активного, но и пассивного внимания.

Обсуждается вопрос о влиянии соматической патологии на течение первичных ГБ в детском возрасте. Установлено, что неблагоприятное течение со склонностью к хронизации ГБН наблюдается у подростков с патологией щитовидной железы (ЩЖ) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9, 10, 18, 19, 25].

Полученные данные послужили основанием для применения метода ВП (P300) с целью уточнения влияний ГБН на когнитивные процессы у детей с соматической патологией.

#### Материал и методы

В исследование было включено 140 подростков в возрасте от 12 до 17 лет (67 мальчиков и 73 девочки, средний возраст 13,9 года), из них 110 (52 мальчика и 58 девочек, средний возраст 13,9 года) страдали ГБН. В группу контроля вошли 30 практически здоровых (15 мальчиков и 15 девочек, средний возраст 14 лет) подростков, не предъявлявших жалобы на ГБ. Диагноз ГБН ставили в соответствии с классификацией ГБ второго пересмотра, предложенной Международным обществом головной боли (2003).

С целью уточнения влияния сопутствующей патологии на течение ГБН проведено обследование 4 групп подростков:

1-я группа — 41 ребенок (18 мальчиков и 23 девочки, средний возраст 13,6 года), страдающий ГБН на фоне патологии ЩЖ (диффузный нетоксический зоб — ДНЗ — I—II степени с эутиреоидным состоянием);

2-я группа — 36 детей с сочетанием ГБН и хронического гастродуоденита в стадии ремиссии (18 мальчиков и 18 девочек, средний возраст 13,9 года);

3-я группа — 33 подростка (16 мальчиков и 17 девочек, средний возраст 14 лет) страдающие ГБН, без хронических соматических заболеваний;

4-я группа — контрольная, 30 практически здоровых (15 мальчиков и 15 девочек, средний возраст 14 лет) детей, не предъявляющих жалобы на ГБ.

Определяли интенсивность боли с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и оценивали состояние вегетативной нервной системы по Вопроснику для выявления признаков вегетативных изменений А.М. Вейна и А.Д. Соловьевой. Анализировали уровень качества жизни по специально адаптированному для подросткового возраста модифицированному Комплексному болевому опроснику (КБО).

Психологическое обследование включало изучение реактивной и личностной тревожности (РТ и ЛТ) по шкале Ч. Спилбергера и Ю. Ханина, определение уровня депрессии при помощи опросника Бека. С целью выявления акцентуаций личности применяли характерологический тест К. Леонгарда, также использовали сокращенный вариант ММРІ (Миннесотский многоканальный личностный опросник) — Минимульт в адаптации Ф. Березина и М. Мирошникова (Стандартизованный многофакторный метод исследования личности — СМІЛ).

Запись потенциала P300 проводилась на базе электронцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» и выполнялась в соответствии с международной схемой расположения электродов 10—20 от 10 отведений с референсными ипсилатеральными ушными электродами. Режекция артефактов выполнялась по полиграфическому каналу ЭОГ. На первом этапе исследования использовали стандартный способ стимуляции в условиях случайно возникающего события (odd-ball paradigm).

Таблица 1. Изменение латентности P300 на счет (в мс) в сравниваемых группах

Отведение	Контроль	Дети с ГБН	Дети с ГБН и ДНЗ I–II степени	Дети с ГБН и хроническим гастродуоденитом
F3	283,7±44,4	289±59,1	313,5±54,9*	309,3±54,6
F4	289,5±44,8	288,7±60,6	312,2±49,5	309±49,3
T3	294,5±55,3	304,9±58,3	316,5±53,1	312±54,8
T4	295,1±63,5	306,1±53,5	318,5±48,2	316,8±49,8
C3	296,3±56,5	308,7±54,6	313,4±47,8	308,5±53,8
C4	303,7±54	313,7±50,7	310,6±44,3	312,7±52,6
P3	303,4±56,9	304,9±51,2	318,6±50,1	316±58,7
P4	300±57,5	310,4±50,3	315,8±46,3	318,5±59,2
O1	301,8±54,7	310,4±45,7	322,2±55,8	328,8±54,9
O2	291,4±54,8	310,9±48,3	318,9±49,5	325,8±56,9

*Примечание.* Здесь и в табл. 2, 5: \* – достоверные различия между группами.

Для выделения когнитивного потенциала P300 подросткам, страдающим соматической патологией и различными вариантами ГБН, предъявляли последовательность из серии акустических стимулов, среди которых необходимо было распознать и подсчитать более редкие – значимые.

Через 5 мин, после перерыва на отдых, изменяли процедуру исследования, и пациент обращал внимание на звуковые стимулы и реагировал нажатием клавиши.

Завершающий этап нейрофизиологического обследования заключался в предъявлении слайд-стимуляции пациентам из серии вербальных и невербальных зрительных стимулов. При этом обследуемые должны были распознать целевой (значимый) стимул и среагировать на него нажатием кнопки правой рукой.

Вербальные стимулы (отдельные слова) состояли из 3–6 букв. Всего использовали 5 слов, которые предъявляли пациенту на экране в случайном порядке (4 незначимых

стимула и 1 целевой). В качестве незначимых применяли вербальные стимулы «стол», «книга», «дом», «дерево», а целевым стимулом, на который обследуемые должны были реагировать нажатием кнопки, было слово «боль».

Невербальная стимуляция была представлена изображениями объектов, обозначающих те же слова. Следует указать, что вербальный целевой стимул «боль» был представлен на слайд-стимуляции в виде образа «мать, предъявляющая жалобы на ГБ».

При обработке данных за когнитивный потенциал P300 принимали максимальную положительную составляющую с латентностью в области 250–450 мс. Измеряли амплитуду N2/P3 и латентный период P300. Предварительно оценивали основное распределение когнитивного потенциала по скальпу от 10 отведений с последующим количественным анализом P300 в верхних лобных (F3 и F4), центральных (C3 и C4), височных (T3 и T4), теменных (P3 и P4) и затылочных (O1 и O2) областях.

Таблица 2. Изменение латентности P300 на кнопку (в мс) в сравниваемых группах

Отведение	Контроль	Дети с ГБН	Дети с ГБН и ДНЗ I–II степени	Дети с ГБН и хроническим гастродуоденитом
F3	286,3±62,2	303,4±68,8	301,7±52,7	299,7±58,8
F4	295,7±66,9	293±64,1	301,2±46,3	300,9±56,8
T3	288,6±60,4	305,4±65,9	303,8±44,7	302,2±45,4
T4	292±67,7	299,4±65,2	299,2±36,6	286,2±58,8
C3	291,7±68,9	295,6±65,8	297,1±39,4	290,1±62,7
C4	290,9±63,8	292,2±69,3	300,2±40*	288,3±61,3
P3	289,4±68,5	293,6±61,7	298,9±38,7	288,9±59,7
P4	286,6±66,6	286,6±63	304,6±28,7*	282,5±62,9
O1	285,1±60,6	299,2±68,4	301,8±37,7	297,2±58
O2	292±61,4	295,6±60,6	307,8±40	294,2±64,9

Таблица 3. Изменение латентности P300 на невербальную стимуляцию (в мс)

Отведение	Контроль	Дети с ГБН	Дети с ГБН и ДНЗ I–II степени	Дети с ГБН и хроническим гастродуоденитом
F3	336,3±69,7	340,8±65,6	357,9±68,8	347,1±76,5
F4	334,5±61,5	338,9±71,0	361,7±68,9	344,6±72,2
T3	335,7±61,1	345,7±73,2	365,5±65,3	341,5±75,5
T4	333,8±65,9	349,1±69,9	364,4±68,5	341,8±71,5
C3	335,4±65,9	342,3±63,8	365,5±73,6	336,3±68,1
C4	334,8±67,2	343,2±65,0	360,2±73,2	340,9±78,2
P3	344,3±61,6	340,6±69,2	359,8±74,8	340,6±74,1
P4	334,4±64,6	341,3±64,9	356,4±68,5	343,4±75,3
O1	339,7±51,3	320,6±60,9	353,2±71,8	337,2±72,6
O2	339,4±62,4	317,5±57,8	347,4±66,5	333,2±76,4

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS v.10.

#### Результаты и обсуждение

Интенсивность ГБ у подростков с ДНЗ I–II степени была достоверно выше (6,3 балла по ВАШ,  $p<0,05$ ), чем у пациентов без соматической патологии (5,1 балла по ВАШ).

У детей с хроническим гастритом отмечалась тенденция к увеличению интенсивности цефалгии (5,9 балла по ВАШ) в сравнении с подростками без соматических заболеваний, которая преобладала в группе девочек.

Хроническая ГБН достоверно чаще встречалась у детей с заболеваниями ШЖ (53,6%). Частые и хронические формы ГБН у подростков с хроническим гастродуоденитом наблюдались преимущественно у девочек.

Синдром вегетативной дисфункции (СВД) был ярко выражен у подростков с ГБН во всех группах. Установлено статистически достоверное преобладание выраженности СВД у детей с ДНЗ I–II степени (39,1±3,1) в сравнении как с практически здоровыми детьми (10,9±3,3,  $p=0,000005$ ), так и с подростками без сомати-

ческих заболеваний (27,2±4,3) и с хроническим гастродуоденитом (33,3±3,6).

Высокие интенсивность ГБ и частота хронических форм заболевания приводят к существенному снижению показателя качества жизни пациентов с ДНЗ I–II степени. Анализ результатов применения КБО показал достоверное снижение степени удовлетворения и удовольствия от участия в школьной жизни и развлечениях. Кроме того, у детей с патологией ШЖ значительно изменилась степень удовольствия от школьных мероприятий и отдыха в сравнении с подростками с ГБН, не имевшими соматических расстройств.

Результаты психологических тестов свидетельствовали о достоверном ( $p<0,05$ ) повышении уровня РТ (33,9±9,5) и ЛТ (48,2±9,3) у подростков с ДНЗ I–II степени в сравнении с группой контроля (РТ 25,8±4,5, ЛТ 37,5±5,2) и детьми с ГБН без соматических заболеваний (РТ 28,1±4,9, ЛТ 43,0±4,2). Показатели депрессии по шкале Бека в этой группе (14,4±5,9) были достоверно выше в сравнении с контролем (9,5±3,2), но не выходили за границы нормы.

Таблица 4. Изменение латентности P300 на вербальную стимуляцию (в мс)

Отведение	Контроль	Дети с ГБН	Дети с ГБН и ДНЗ I–II степени	Дети с ГБН и хроническим гастродуоденитом
F3	303,7±73,9	333,3±71,3	299,8±71,9	339,3±70,3
F4	312,6±72,3	335,3±75,4	301,8±75,4	342,3±78,5
T3	313,5±70,2	324±78,1	316,8±67,6	347,3±74,7
T4	315,1±74,3	339,6±78,1	318,6±74,1	349,7±79,1
C3	305,5±75,1	331,6±74,1	303,2±71,5	339,7±74,6
C4	314,8±73,8	333,3±76,9	307,6±77,2	344,3±73,9
P3	348,0±64,9	343,8±79,5	324,8±70,8	359,3±60,4
P4	343,1±70,1	347,6±73,5	328,6±77,9	365,3±64,8
O1	344,3±47,4	325,1±57,3	343,2±57,6	355,3±52,3
O2	337,8±48,8	329,6±57,2	337,6±59,1	352,3±51,3



Таблица 5. Изменение амплитуды P300 (в мс) на кнопку в сравниваемых группах

Отведение	Контроль	Дети с ГБН	Дети с ГБН и ДНЗ I–II степени	Дети с ГБН и хроническим гастродуоденитом
F3	14,8±6,9	<b>14,4±5,8</b>	<b>19,3±7,6*</b>	13,4±5,7
F4	<b>13,4±6,5</b>	<b>14,9±8,7</b>	<b>17,9±7,6*</b>	14,7±7,8
T3	16,4±6,2	16,3±6,8	19,3±6,8	13,8±7,4
T4	15,5±7,4	17,2±7,9	19,3±8,5	12,9±8,5
C3	17,8±8	16,9±6,8	21,5±7,5	14,9±7,2
C4	<b>15,8±7,3</b>	17,5±7,9	<b>21,8±7,9*</b>	15,3±8,1
P3	<b>16,5±5,6</b>	18,4±8,5	<b>22,6±5,8*</b>	15,8±7,2
P4	16,6±6,6	18,5±10,9	22,2±8,2	16,1±8,5
O1	<b>14,5±6,4</b>	15,9±7,6	<b>18,7±9,4</b>	12,4±6,1
O2	13,8±6,1	16,0±10,4	17,5±9,4	12,9±6,6

При анализе характерологических особенностей подростков с ГБН и патологией ЩЖ выявлено преобладание гипертимной, экзальтированной, циклотимической и эмотивной акцентуаций характера. Статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) превалировали педантичная, эмотивная и тревожная акцентуации у детей с ДНЗ в сравнении с пациентами с ГБН, не имевшими соматических заболеваний. Кроме того, в данной группе оказался достоверно выше уровень депрессии, истерии и психастении в сравнении с контролем.

Установлено, что высокий уровень ЛТ отмечается у пациентов с ГБН и хроническим гастродуоденитом (46,4±8,5). При этом ЛТ среди таких пациентов была представлена более ярко у девочек, а показатели депрессии не превышали границы нормы (13,4±5,0).

Акцентуации личности у детей с ГБН и хроническим гастродуоденитом проявлялись гипертимным, циклотимическим, демонстративным, возбудимым и экзальтированным типом характера. Важно, что уровень гипертимной и демонстративной акцентуаций был у них достоверно выше, чем у детей без соматической патологии, ДНЗ и в контроле.

Анализ профиля личности выявил достоверное преобладание ипохондрии во всех группах пациентов, страдающих ГБН, в сравнении с контролем. Выраженность истерии у детей с ГБН и хроническим гастродуоденитом достоверно выше, чем у практически здоровых подростков.

В ходе анализа параметров когнитивного ВП P300 на счет (табл. 1) в условиях случайно возникающего события на звуковые стимулы у детей с ГБН установлено достоверное увеличение показателей латентности в левом лобном отведении (F3) у подростков с ДНЗ I–II степени и ГБН в сравнении с детьми без соматической патологии ( $p = 0,04$ ) и контролем ( $p = 0,02$ ). По другим отведениям значимые различия между группами не обнаружены. В то же время стоит отметить, что латентные периоды у детей с ДНЗ и хроническим гастродуоденитом практически во всех отведениях были увеличены в сравнении как с контрольной группой, так и с пациентами с ГБН, но без соматической патологии.

При изучении латентности P300, когда испытуемому необходимо было обращать внимание на целевой звуковой стимул нажатием кнопки правой рукой (P300 на кнопку), выявлено статистически значимое ( $p = 0,008$ ) удлинение ла-

тентных периодов у детей с ГБН и ДНЗ I–II степени в правой центральной (C4) и теменной (P4) областях в сравнении со всеми группами пациентов, включая контрольную (табл. 2). Других значимых различий и закономерностей по P300 на кнопку не отмечено.

При оценке латентных периодов когнитивного потенциала P300 на вербальную и невербальную стимуляцию достоверных различий между группами не обнаружено. В то же время отмечена тенденция к удлинению периодов латентности у детей с ГБН и ДНЗ I–II степени на невербальные стимулы, а в группе подростков с хроническим гастродуоденитом – на вербальные в сравнении с контролем и подростками с ГБН, но без соматической патологии (табл. 3, 4).

В ходе анализа значений амплитуды P300 на кнопку (табл. 5), определяемой как межпиковая составляющая N2/P3, выявлено ее достоверное увеличение у детей с ГБН и ДНЗ I–II степени по отведениям F4, C4, P3, O1 в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Также следует отметить достоверно значимое двустороннее увеличение амплитуды P300 на кнопку в группе пациентов с патологией ЩЖ в лобных и теменных областях в сравнении с подростками с ГБН, но без соматической патологии ( $p < 0,05$ ).

Примечателен факт уменьшения амплитуд P300 на кнопку у пациентов с ГБН и рецидивирующими болями в животе (хронический гастродуоденит) по отношению к контролю, но достоверные различия при этом отсутствуют. При разнонаправленных тенденциях изменений амплитуды P300 на кнопку у детей с ДНЗ и хроническим гастродуоденитом выявлены достоверные различия между данными группами по всем отведениям.

В ходе корреляционного анализа установлена прямая достоверная связь между показателями латентности P300 на счет в лобных отведениях (F3, F4) и интенсивностью ГБН (коэффициенты корреляции – 0,56 и 0,65 соответственно) у подростков с ДНЗ. Кроме того, выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь между амплитудами P300 на кнопку в левых центральных (коэффициент корреляции 0,57) и теменных отведениях (коэффициент корреляции 0,65) и педантичной акцентуацией характера, а педантичный тип акцентуации в то же время

имел достоверную прямую корреляционную связь с уровнем ЛТ (коэффициент корреляции 0,56).

На основании полученных данных к группам повышенного риска с тенденцией к хронизации ГБН следует отнести детей с ДНЗ I–II степени, особенно мальчиков, с высоким уровнем РТ и ЛТ, маскированной депрессией, находящейся в латентном состоянии, эмотивной и тревожной акцентуацией характера, со склонностью к ипохондрии, истерии и психастении. Группу риска также формируют пациенты с хроническим гастродуоденитом, высоким уровнем ЛТ, преимущественно девочки, с демонстративным, возбудимым и гипертимным типом акцентуаций характера и некоторыми тенденциями к ипохондрии и истерии.

Выявленная динамика показателей когнитивного потенциала Р300 у детей с ГБН и ДНЗ I–II степени связана, вероятно, с существенным преобладанием в данной группе числа хронических форм ГБ и интенсивности цефалгии, высокого уровня ЛТ. Неблагоприятное течение ГБН у детей с патологией ЩЖ с высокой склонностью к хронизации и увеличению выраженности боли находит подтверждение в показателях когнитивного потенциала Р300. Удлинение латентных периодов может указывать на снижение скорости обработки информации, изменения в процессах как оперативной, так и долговременной памяти, при этом увеличение амплитуды Р300 характеризует активацию направленного внимания на значимый стимул у пациентов с ГБН с сопутствующей патологией ЩЖ, что может свидетельствовать о тенденции к повышению возбудимости головного мозга [7, 20, 21, 23, 24, 26, 27]. При этом интерес представляет снижение направленного внимания на значимый стимул (уменьшение амплитуд Р300) у детей с ГБН и повторяющимися болями в животе (хроническим гастродуоденитом).

Резюмируя полученные данные, можно сказать, что у детей подросткового возраста с патологией ЩЖ и ЖКТ ГБН имеет неблагоприятное течение, отмечаются тенденции к повышенной интенсивности болевого синдрома, хронизации цефалгии. Это в совокупности с высоким уровнем ЛТ, СВД и характерологическими особенностями способствует значительному снижению качества жизни ребенка. Установлено, что у подростков при сочетании ГБН (высокая интенсивность боли, хроническая ГБН) и патологии ЩЖ (ДНЗ I–II степени) происходят динамические изменения процессов направленного внимания, анализа представляемой информации, процессов памяти. Полученные нейрофизиологические данные могут косвенно указывать на вовлечение и дисфункцию при хронизации ГБН у подростков норадренергических и холинергических систем, а также на изменение уровня возбудимости головного мозга [14, 15, 20, 21, 27].

Резюмируя полученные данные, можно сказать, что у детей подросткового возраста с патологией ЩЖ и ЖКТ ГБН имеет неблагоприятное течение, отмечаются тенденции к повышенной интенсивности болевого синдрома, хронизации цефалгии. Это в совокупности с высоким уровнем ЛТ, СВД и характерологическими особенностями способствует значительному снижению качества жизни ребенка. Установлено, что у подростков при сочетании ГБН (высокая интенсивность боли, хроническая ГБН) и патологии ЩЖ (ДНЗ I–II степени) происходят динамические изменения процессов направленного внимания, анализа представляемой информации, процессов памяти. Полученные нейрофизиологические данные могут косвенно указывать на вовлечение и дисфункцию при хронизации ГБН у подростков норадренергических и холинергических систем, а также на изменение уровня возбудимости головного мозга [14, 15, 20, 21, 27].

## ЛИТЕРАТУРА

- Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга). Таганрог: ТРТУ, 2000;640 с.
- Горюнова А.В., Маслова О.И., Дыбунов А.Г. Первичная головная боль у детей. Журн неврол психиатр им. С.С.Корсакова 2004;5:69–76.
- Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпидемиологии). Таганрог: Медиком, 1996;133–41.
- Коберская Н.Н. Когнитивный потенциал Р300. Неврол журн 2003;2:34–42.
- Маневич Т.М., Соколова Е.Д., Яхно Н.Н., Роговина Е.Г. Особенности личности и психического состояния детей и подростков, страдающих хроническими головными болями напряжения. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2004;2:11–5.
- Рачин А.П. Закономерности формирования хронической головной боли (клинико-психофизиологические и социальные факторы), оптимизация терапии, прогноз и профилактика: Дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2007;277 с.
- Рачин А.П., Юдельсон Я.Б., Сергеев А.В. Функциональные особенности мозга (по данным динамики потенциала Р300) в процессе хронизации ГБН. Патогенез 2005;1:48–9.
- Сергеев А.В., Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Центральная нейрональная гипервозбудимость – предрасположенность к мигрени. РЖБ 2010;2:3–11.
- Сергеев А.В. Клинические и психофизиологические особенности головной боли напряжения у подростков с соматической патологией: Дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2008;155 с.
- Сергеев А.В., Авдеева Т.Г., Рачин А.П. Особенности клиники головной боли напряжения у подростков с хронической соматической патологией. Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль, 2006;21.
- Черняк З.В. Клинико-электрофизиологические характеристики мигрени и головных болей напряжения у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
- Черняк З.В., Зенков Л.Р., Яхно Н.Н. Контингентное негативное отклонение при головных болях у детей. Журн неврол психиатр 2001;7:39–43.
- Alberti A., Sarchielli P., Mazzotta G., Gallai V. Event-related potentials in post-traumatic headache. Headache 2001;41:579–85.
- Chen W., Shen X., Liu X. et al. Passive paradigm single-tone elicited ERPs in tension-type headaches and migraine. Cephalalgia 2007;27(2):139–44.
- Coppola G., Pierelli F., Schoenen J. Habituation and migraine. Neurobiol Learn Mem 2009;92(2):249–59.
- Demirci S., Savas S. The auditory event related potentials in episodic and chronic pain sufferers. Eur J Pain 2002;6:239–44.
- Evers S., Bauer B., Grottemeyer K. et al. Event-related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence. J Child Neurol 1998;13:322–6.
- Iwasaki Y., Kinoshita M., Ikeda K. et al. Thyroid function in patients with chronic headache. Int J Neurosci 1991;57(3–4):263–7.
- Larner A.J. Thyroid dysfunction and headache. J Headache Pain 2006;7(1):51–2.
- Mazzotta G., Alberti A., Santucci A., Gallai V. The event-related potential P300 during headache-free period and spontaneous attack in adult headache sufferers. Headache 1995;35:210–5.
- Mazzotta G., Gallai V. The event-related potential (P300) through brain mapping in juvenile headache. In: Juvenile Headache. V. Gallai, V. Guidetti (eds). Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1991;341–4.
- Polich J., McIsaac H. Comparison of auditory P300 habituation from active and passive conditions. Int J Psychophysiol 1994;17:25–34.
- Posner M.I., Petersen S.E. The attention system of the human brain. Annu Rev Neurosci 1990;13:25–42.
- Puca F., de Tommaso M. Clinical neurophysiology in childhood headache. Cephalalgia 1999;19(3):137–46.
- Ramchandani P.G., Hotopf M., Sandhu B., Stein A. ALSPAC Study Team. The epidemiology of recurrent abdominal pain from 2 to 6 years of age: results of a large, population-based study. Pediatrics 2005;116(1):46–50.
- Schoenen J. Clinical neurophysiology of headache. Neurol Clin 1997;15:85–105.
- Valeriani M., Galli F., Tarantino S. et al. Correlation between abnormal brain excitability and emotional symptomatology in paediatric migraine. Cephalalgia 2009;29(2):204–13.
- Wittrock D.A., Foraker S.L. Tension-type headache and stressful events: the role of selective memory in the reporting of stressors. Headache 2001;41(5):482–93.

# СОСТОЯНИЕ КОРКОВЫХ СТРУКТУР И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЯМИ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ

Н.В. Костенкова, Н.Л. Старикова

Кафедра неврологии факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

При обследовании пациентов с головной болью напряжения (ГБН) выявлены высокий уровень личностной тревожности по шкале Spielberger, снижение качества жизни, достоверно высокий уровень депрессии. Большой интерес в изучении патофизиологических процессов при ГБН представляет метод диагностической транскраниальной магнитной стимуляции (дТМС), результаты которой свидетельствовали о значимо высоких показателях амплитуды ответа при стимуляции левого полушария. Обнаружена значимая взаимосвязь эмоциональных расстройств (тревога, депрессия), личностных особенностей (копинг-стратегий) пациентов и возбудимости корковых структур головного мозга по данным дТМС.

**Ключевые слова:** головная боль напряжения, диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция, амплитуда.

**Контакты:** Наталья Владимировна Костенкова [kostenkovav@mail.ru](mailto:kostenkovav@mail.ru)

## State of cortical structures and its correlation with level of anxiety and depression in patients with tension-type headache

N.V. Kostenkova, N.L. Starikova

Department of neurology of the faculty of Professional Skills Upgrading of The Perm state medical academy of akad. E.A. Wagner, Perm

The article reports that it was revealed the high level of trait anxiety on Spielberger anxiety scale, reduction of quality of life, significant high level of depression in patients with tension-type headache (TTH). The great interest in the study of pathophysiological processes in tension-type headache is the diagnostic method of transcranial magnetic stimulation (dTMS); the results of this method were showed significantly high rates of response amplitude with stimulation of the left hemisphere. A significant correlation between emotional disorders (anxiety, depression), personality characteristics of patients (coping strategies) and excitability of cortical brain structures by dTMS was found.

**Key words:** tension-type headache, diagnostic transcranial magnetic stimulation, amplitude.

**Contacts:** Natal'ya Vladimirovna Kostenkova [kostenkovav@mail.ru](mailto:kostenkovav@mail.ru)

Головная боль напряжения (ГБН) представляет собой важную общемедицинскую, экономическую и социальную проблему. Этот тип головной боли (ГБ) наиболее распространен, на его долю приходится 75–80% всех типов первичных ГБ. Хотя бы раз в жизни ГБН испытывали 80–90% взрослого населения. Из них, по данным европейских исследований, у 24–37% пациентов ГБ возникает несколько раз в месяц, у 10% – еженедельно, 2–3% имеют хронический тип ГБН. Соотношение частоты ГБН у мужчин и женщин – 5:4 (88 и 69% соответственно) [17]. Средний возраст пациентов с ГБН составляет около 30 лет, пик развития приходится на возрастную группу 30–39 лет, у 10% больных ГБН может впервые появиться после 50 лет [4, 13]. Распространенность эпизодической формы с возрастом уменьшается, а хронической – возрастает: у пациентов старшего возраста частота эпизодов ГБ увеличивается. Влияние факторов, непосредственно запускающих ГБН, полностью не изучено, но, основываясь на результатах исследований, можно сказать, что главные причины ГБ – психологический стресс и мышечное напряжение. Диагностика ГБН предусматривает выслушивание жалоб, подробный сбор анамнеза, неврологический осмотр [18]. Согласно Международной классификации ГБ (2-е издание, 2004) выделяют эпизодическую (частую, нечастую) и хроническую ГБН [16] с вовлечением перикраниальной мускулатуры и без него. Хотя ГБН широко распространена, она является наименее изученной формой ГБ. В изучении этиологии и патогенеза ГБН приоритет принадлежит Н. Wolff (1963), который впервые предложил термин «головная боль мышечного напряжения». Несмотря на напря-

жение перикраниальной мускулатуры и наличие большого количества миофасциальных триггерных точек у пациентов с ГБН, в последнее время в генезе ее хронических форм приоритет отдают как периферическим ноцицептивным механизмам, так и центральным, при этом основная роль отводится нарушениям в системах проведения и контроля боли: дисфункции ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Со стороны супрасегментарных структур отмечается функциональная недостаточность нисходящих тормозных влияний на сегментарные и релейные интернейроны, которые участвуют в проведении ноцицептивных сенсорных потоков с периферии [5, 6]. Тоническое пролонгированное сокращение и ишемия перикраниальных мышц в ответ на хронический эмоциональный стресс и позное напряжение [9, 11], повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в результате длительной ноцицептивной стимуляции (в первую очередь мотонейронов – МН, передних рогов спинного мозга, системы тройничного узла), сенситизация болевых рецепторов мышц образуют порочный круг мышечного сокращения [10], что приводит к увеличению их спонтанной активности, а следовательно, к персистированию характерной для ГБН сжимающей боли [12]. На животных было показано, что стимуляция глубоких мышечных тканей быстрее, чем стимуляция кожи, вызывает центральную сенситизацию, что свидетельствует о важной роли мышечного фактора в хронизации процесса. У пациентов с частыми эпизодами ГБН длительная ноцицептивная импульсация с периферии нередко приводит к сенситизации системы тройничного нерва и трансформации частой эпизодической ГБ в

хронический тип ГБН [14]. У пациентов с ГБН выражены эмоциональные нарушения: депрессия, тревога [19]. Депрессия диагностируется у 30–40% пациентов с хронической ГБН [8]. Наблюдается значительное ухудшение качества жизни пациентов с ГБН.

Для уточнения патогенеза ГБН имеется широкий выбор диагностических методов. Метод диагностической транскраниальной магнитной стимуляции (дТМС) позволяет оценивать не только функцию моторной коры, но и состояние центральной нервной системы (ЦНС) в целом на супрасегментарном и сегментарном уровнях, включая ее высшие отделы, участвующие в анализе ноцицептивной афферентации [3, 16, 17]. В клинической практике транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) впервые была применена А. Barker и соавт. (1985) в Университете Шеффилда (Великобритания), когда был создан первый серийный магнитный стимулятор, способный активизировать нейроны коры головного мозга человека через кости черепа. Методика имеет следующую физиологическую основу: вследствие генерации электрического поля в глубине тканей происходит деполаризация мембраны нервной клетки, что приводит к появлению и дальнейшему распространению потенциала действия. При этом возбуждаются проксимальная часть аксона быстропроводящих МН на уровне первых трех перехватов Ранвье (D-волна — direct wave) и несколько вставочных нейронов, которые с различной временной задержкой передают возбуждение на МН (I-волна — indirect wave). Так, в ответ на однократно предъявленный стимул в моторной коре появляется залп нисходящих волн возбуждения, конечной мишенью которых являются  $\alpha$ -МН, передающие возбуждение по периферическим нервам [15, 20]. При ТМС могут активизироваться различные по площади участки коры, это зависит от конфигурации электромагнитной катушки. Возможность локального воздействия позволяет избирательно стимулировать различные области коры.

Корковая стимуляция с использованием переменного магнитного поля является одной из самых физиологических методик, так как при этом возбуждаются именно те корковые нейроны, которые первыми активизируются при совершении произвольного движения. При ТМС оцениваются время центрального моторного проведения (ВЦМП) и характеристики вызванного моторного ответа (ВМО): порог, амплитуда, латентный период, форма и др. Изучение амплитуды ВМО дает представление о количестве вовлекаемых в стимуляцию МН, в то время как величина порога ВМО отражает возбудимость корковых МН. Метод ТМС широко применяется в неврологии. Для клинического обследования используются одиночные стимулы ТМС, тогда как к ритмической ТМС (рТМС) прибегают при терапии различных состояний в неврологии. Доказана безопасность применения ТМС при эпилепсии. Стандартная ТМС и рТМС импульсами разной длительности, интенсивности и частоты не вызывают появление эпилептиформной активности на ЭЭГ у здоровых испытуемых. Метод ТМС высокоинформативен при изучении демиелинизирующих заболеваний, особенно рассеянного склероза (РС) [2]. Ритмическая ТМС используется в исследовании патофизиологии депрессии и других нейropsихиатрических заболеваний, связанных с дисфункцией корковой возбудимости головного мозга. Изучали непосредственные сравнительные эффекты право- и левосторонней рТМС в дорсолатеральной области префронтальной коры у терапевтически резистентных депрессивных пациентов

[20]. В отличие от влияния на настроение у здоровых добровольцев, у пациентов быстрая стимуляция правосторонней дорсолатеральной области префронтальной коры привела к увеличению тревоги и ухудшила настроение.

В исследовании на 6 резистентных депрессивных стационарных пациентах ежедневное применение рТМС над левой дорсолатеральной областью префронтальной коры в течение 5 дней привело к снижению тревоги на 26% по шкале депрессии Гамильтона. В результате этого исследования был поставлен вопрос о специфичности антидепрессивного эффекта левосторонней префронтальной стимуляции [20]. В другом открытом исследовании А. Conca и соавт. [11] лечили группу пациентов с депрессией антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в том числе в сочетании с рТМС. В группе «СИОЗС + рТМС» наблюдался более быстрый антидепрессивный ответ. Ритмическая ТМС — многообещающий метод терапии заболеваний нервной системы, который дает возможность проводить ее при различных неврологических и психических заболеваниях (болезнь Паркинсона, эпилепсия, депрессия, постинсультные головные боли, фибромиалгии, ГБН и др.) [1, 3].

Феномен фосфенеза используется в изучении возбудимости корковых нейронов двигательной и зрительной областей мозга в разные периоды мигренозного цикла. Исследования показали значительное снижение порога фосфенеза в межприступном периоде, что свидетельствует о повышении возбудимости зрительной коры у пациентов с мигренью [7, 17]. Метод дТМС вызывает большой интерес и в изучении патофизиологических процессов при ГБН.

**Цель** настоящей работы — оценка состояния корковых структур и его взаимосвязь с уровнями тревоги и депрессии у пациентов с ГБН.

#### **Материал и методы**

Обследовано 30 пациентов (28 женщин, 2 мужчины) с ГБН в возрасте от 20 до 55 лет (медиана — Ме — 32,00; 95% доверительный интервал — ДИ — 32,79–41,05 года). Контрольную группу составили 10 здоровых лиц соответствующего возраста (Ме 31,0; 95% ДИ 30,37–40,09 года). Критерии включения в исследование: возраст от 20 до 55 лет; ГБ, соответствующая критериям Международной классификации ГБ (2-е издание, 2004) для ГБН; отсутствие тяжелой соматической патологии; ясное сознание пациентов. Критерии исключения: беременность и/или период грудного вскармливания; операции на костях свода черепа и головного мозге в анамнезе; наличие имплантированных нейростимулирующих устройств; операции на позвоночнике и спинном мозге в анамнезе; наличие кардиостимулятора; эпилепсия и судорожный синдром в анамнезе; злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами в течение последних 12 мес; наличие хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации; заболевания периферической нервной системы. Проводилось клинико-неврологическое исследование с оценкой неврологического статуса, использованием 100-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) оценки болевого синдрома, шкалы депрессии Бека, шкалы реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) Спилбергера, опросника качества жизни (КЖ) SF-36, опросника управления болью Вандербилята. Всем обследуемым проведено нейрофизиологическое исследование — дТМС для изучения функционального состояния корковых и подкорковых структур головного мозга. Диагностическую ТМС моторной коры головного мозга

выполняли при помощи магнитного стимулятора «НейроМС» (ООО «Нейрософт», Россия, 2006), максимальная выходная мощность которого при использовании большого кольцевого койла составляет 2,2 Тл, стимулами длительностью 100 мкс через плоский койл (внешний диаметр – 150 мм). Индуктор устанавливали в точке Vertex, при регистрации ВМО с мышц кисти, и со смещением на 2 см кпереди. Моторный ответ регистрировали с помощью диагностического комплекса Nicolett Viking Quest. Возбудимость моторной коры головного мозга определяли по порогу появления ВМО на корковую стимуляцию. Моторный порог рассчитывали как процент от максимальной мощности магнитного стимулятора, его определяли для *m. abductor pollicis brevis*, при получении ответа – для *m. abductor digiti minimi*. После наложения поверхностных электродов на проекцию указанных мышц выполняли ТМС одиночными импульсами с помощью большого кольцевого индуктора. Проводили двустороннюю стимуляцию, которая началась с минимальной мощности магнитного поля (25% от максимальной выходной мощности стимулятора) с постепенным пошаговым ее повышением на 5% от максимальной выходной мощности стимулятора. Регистрировали не менее трех корковых, трех сегментарных ВМО с максимальной амплитудой при полном расслаблении мышц-мишеней, для оценки ВЦМП выбирали ответ с наименьшей латентностью с максимальной амплитудой.

Полученные в ходе клинического исследования результаты обработаны непараметрическими методами статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 с представлением изучаемых количественных признаков в формате: Ме (95% ДИ). Для определения достоверности межгрупповых различий показателей использовали U-критерий Манна – Уитни. Для корреляционного анализа применяли критерий Спирмена. Различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Пациенты с ГБН предъявляли жалобы на частые или постоянные двусторонние ГБ в теменно-височной или фронтальной области давящего, стягивающего характера. Количество «болевых дней» составило в среднем два в неделю. Большинство пациентов указывали на возникновение ГБ преимущественно в вечернее время. У 10 обследуемых отсутствовала зависимость появления ГБ от времени суток. В большинстве случаев ГБ появлялись после рабочего дня, в результате длительных стрессовых ситуаций, при недостаточной продолжительности сна. При оценке неврологического статуса основной группы и группы контроля у 25 исследуемых с ГБ выявлено напряжение перикраниальных мышц; напряжение перикраниальных мышц также определялось у 3 лиц контрольной группы. Ме интенсивности ГБ по ВАШ составила 50,00 (95% ДИ 48,52–58,80).

При дТМС зарегистрированы высокие показатели амплитуды у пациентов с ГБН (Ме 2,40; 95% ДИ 1,98–3,81) в сравнении с контрольной группой (Ме 1,20; 95% ДИ 0,63–2,30) при стимуляции корковых структур левого полушария ( $p=0,045$ ). Выявлена статистически значимая корреляция между показателями амплитуды ответа при дТМС (слева) и ЛТ по опроснику Спилбергера ( $R=0,500$ ;  $p=0,004$ ). При стимуляции корковых структур правого полушария обнаружена тенденция к увеличению показателя амплитуды у пациентов с ГБН (Ме 2,45; 95% ДИ 2,15–3,70) в сравнении с контрольной группой (Ме 1,55; 95% ДИ 0,86–3,35)

( $p=0,187$ ). Выявлены статистически значимые корреляции между показателями амплитуды ответа при дТМС (справа) и РТ ( $R=0,409$ ;  $p=0,024$ ), между показателями амплитуды ответа при дТМС (справа) и уровнем активных копинг-стратегий по шкале Вандербиля ( $R=0,370$ ;  $p=0,043$ ).

Пациенты с ГБН имели более высокий уровень ЛТ по опроснику Спилбергера (Ме 48,50; 95% ДИ 45,05–53,28) в сравнении с группой контроля (Ме 35,00; 95% ДИ 32,08–42,11;  $p=0,000$ ). Выявленная тенденция к увеличению РТ у пациентов с ГБН не достигла уровня статистических различий между пациентами (Ме 42,00; 95% ДИ 39,77–47,69) и контрольной группой (Ме 39,00; 95% ДИ 32,08–42,11;  $p=0,074$ ). Показатели активных (Ме 13,00; 95% ДИ 11,49–13,97), пассивных копинг-стратегий (Ме 12,00; 95% ДИ 11,01–13,11) по опроснику Вандербиля у пациентов с ГБН статистически не отличались от показателей здоровых испытуемых: статистическая достоверность ( $p$ ) составила для активных копинг-стратегий 0,468, для пассивных – 0,072. Уровень депрессии по шкале Бека у пациентов с ГБН (Ме 10,00; 95% ДИ 8,45–12,81) оказался достоверно выше, чем в контрольной группе (Ме 5,50; 95% ДИ 2,47–8,12;  $p=0,017$ ). Выявлены прямая статистически значимая корреляция между показателями депрессии по шкале Бека и интенсивностью ГБ по ВАШ ( $R=0,445$ ;  $p=0,009$ ), а также прямая значимая корреляция с показателем ЛТ ( $R=0,553$ ;  $p=0,001$ ) и между показателями депрессии по шкале Бека и РТ ( $R=0,491$ ;  $p=0,005$ ). У пациентов с ГБН КЖ было ниже, чем у здоровых испытуемых. Различия оказались статистически значимыми по следующим шкалам опросника SF-36: общее состояние здоровья (Ме 62,00; 95% ДИ 51,13–65,52;  $p=0,023$ ), физическое функционирование – PF (Ме 80,00; 95% ДИ 65,81–82,98;  $p=0,001$ ), ролевое функционирование – RE (Ме 50,00; 95% ДИ 33,53–64,00;  $p=0,007$ ), интенсивность боли – BP (Ме 51,00; 95% ДИ 47,93–61,13;  $p=0,001$ ), жизненная активность – VT (Ме 50,00; 95% ДИ 44,99–58,47;  $p=0,000$ ), социальное функционирование (Ме 50,00; 95% ДИ 49,70–67,46;  $p=0,000$ ). Показатели депрессии по шкале Бека имели обратную корреляцию с составляющими КЖ по шкале SF-36: показателем общего состояния здоровья ( $R=-0,433$ ;  $p=0,016$ ), уровнем VT ( $R=-0,483$ ;  $p=0,006$ ), BP ( $R=-0,400$ ;  $p=0,028$ ), RE ( $R=-0,431$ ;  $p=0,017$ ), уровнем психического здоровья ( $R=-0,385$ ;  $p=0,035$ ), PF ( $R=-0,380$ ;  $p=0,037$ ). Обнаружена обратная статистически значимая корреляция между показателем пассивных копинг-стратегий по опроснику Вандербиля и показателем VT по шкале КЖ SF-36 ( $R=-0,376$ ;  $p=0,040$ ). Выявлена также обратная значимая корреляция между уровнями ЛТ и показателями VT ( $R=-0,537$ ;  $p=0,002$ ), психического здоровья ( $R=-0,514$ ;  $p=0,029$ ), социального функционирования ( $R=-0,385$ ;  $p=0,035$ ) и PF ( $R=-0,398$ ;  $p=0,038$ ), уровнем общего состояния здоровья ( $R=-0,388$ ;  $p=0,034$ ).

При проведении дТМС мы получили достоверно высокие показатели амплитуды у пациентов с ГБН в сравнении с контрольной группой при стимуляции корковых структур левого полушария. В результате стимуляции корковых структур правого полушария также обнаружена тенденция к увеличению показателя амплитуды у пациентов с ГБН в сравнении с контрольной группой. Поскольку амплитуда ВМО, по сведениям Y. Terao и соавт. [19], дает представление о количестве вовлекаемых в стимуляцию МН, изменение параметров стимуляционного ответа при ГБН, вероятно, свидетельствует о повышенной возбудимости корковых

нейронов с вовлечением большего их количества в ответ на магнитную стимуляцию. Выявленная значимая корреляция между показателями амплитуды ответа при дТМС (слева) и ЛТ, показателями амплитуды ответа при дТМС (справа) и РТ, показателями амплитуды ответа при дТМС (справа) и уровнем активных копинг-стратегий по шкале Вандербиля может указывать на дополнительное повышение корковой возбудимости у пациентов с ГБН при увеличении уровня тревожности. Остается неясным, является ли высокий уровень тревожности причиной увеличения количества нейронов, участвующих в ответе на стимуляцию, или его следствием. Основываясь на теории центральной сенситизации при ГБН, можно предположить, что мы имеем дело с высоким уровнем тревожности как результатом повышенной возбудимости корковых нейронов при ГБН.

Изучение эмоционально-личностных составляющих у пациентов с ГБН показало повышенный уровень ЛТ и де-

прессии по сравнению со здоровыми испытуемыми, что соответствует данным литературы [17, 18]. Обнаружена прямая зависимость между показателями ЛТ и депрессии, с одной стороны, и интенсивностью ГБ, оцениваемой по 100-балльной ВАШ, — с другой. У пациентов с ГБН по сравнению со здоровыми обследованными выявлено снижение КЖ по опроснику SF-36, а именно: ограничение физической активности, повседневной деятельности, социальных контактов, общего состояния здоровья. При этом обнаружена обратная корреляция между уровнем ЛТ и показателями КЖ по шкале SF-36 (жизненная активность, психическое здоровье, социальное и физическое функционирование).

Таким образом, результаты исследования указывают на значимую взаимосвязь эмоциональных расстройств (тревога, депрессия), личностных особенностей (копинг-стратегий) пациентов и возбудимости корковых структур головного мозга по данным дТМС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акарачкова Е.С., Ширшова Е.В. Прimenение магнитной транскраниальной стимуляции при хронической головной боли напряжения. Журн неврол и психиатр 2012;7(1):62–4.
2. Казарян Н.Э., Евтушенко С.К., Симонян В.А. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике рассеянного склероза и болезней двигательного нейрона. Междунар неврол журн 2008;2:37–8.
3. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы: Руководство для врачей. М.: САШКО, 2003;378 с.
4. Осипова В.В., Макслюкова Е.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли у пациентов старшей возрастной группы. Российский журнал боли 2010;3–4:3–11.
5. Ashina S., Bendtsen L., Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2005;9(6):415–22.
6. Battelli L., Kristin R.B., Shirley H.W. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology* 2002;58:1066–9.
7. Beghi E., Allais G., Cortelli P. et al. Headache and anxiety-depressive disorder comorbidity: the HADAS study. *Neurol Sci* 2007;28(2):217–9.
8. Bendtsen L., Fernandez-de-la-Penas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(6):451–8.
9. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache — possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000;20:486–508.
10. Chen Y. Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13(6):484–94.
11. Conca A., Swoboda E., König P. et al. Clinical impacts of single transcranial magnetic stimulation (sTMS) as an add-on therapy in severely depressed patients under SSRI treatment. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15(6):429–38.
12. Crystal S.C., Robbins M.S. Epidemiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14(6):449–54.
13. Fernandez-de-la-Penas C., Cuadrado M.L., Arendt-Nielsen L. et al. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalalgia* 2007;27(5):383–93.
14. Giupponi G., Pucha R. Neurophysiological and neuropsychiatric aspects of transcranial magnetic stimulation. *Clin Neuropsychiatry* 2009;6(6):234–45.
15. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1–160.
16. Khedr E.M., Ahmed M.A., Mohamed K.A. Motor and visual cortical excitability in migraineurs patients with or without aura: transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2006;36(1):13–8.
17. Kropp P., Egli G., Sandor P.S. Tension-type headache introduction and diagnostic criteria. *Handb Clin Neurol* 2010;97:355–8.
18. Mercante J.P., Peres M.F., Bernik M.A. Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder. *J Headache Pain* 2011;12(3):331–8.
19. Terao Y., Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 2002;19(4):322.
20. Pascual-Leone A., Rubio B., Pallardo F. et al. Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348:233–7.

# ЗНАЧЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ БОЛИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

И.М. Волошина

Кафедра стоматологии детского возраста ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск

*Высокая стоматологическая заболеваемость во многом связана с несвоевременным обращением за специализированной помощью, что в свою очередь происходит по причине негативного отношения к лечебно-профилактическим манипуляциям. Отсутствие своевременного лечения неизбежно влечет за собой усугубление процесса и соответственно усиление боли и страха. Чтобы разорвать порочный круг негативного отношения к стоматологическому лечению, необходима психотерапевтическая коррекция с целью снижения эмоционального напряжения пациентов и их родителей. Сегодняшний ребенок — это будущий родитель, и от того, какой психологический фон он создаст своему ребенку, будет зависеть и его стоматологическое здоровье, и здоровье последующих поколений.*

**Ключевые слова:** боль, страх, стоматология, дети, пациенты.

**Контакты:** Ирина Михайловна Волошина 25082000@mail.ru

## Psychological aspects of pain in dental health of children

I.M. Voloshina

Department of Pediatric Dentistry, State Educational Institution of Higher Professional Education «Omsk State Medical Academy», Omsk

*The high incidence of dental problems is largely due to untimely apply for specialists care, which in turn is due to the negative attitude the children have to preventive dental manipulation. The lack of timely treatment inevitably results in worsening of the process and, accordingly, in increased pain and fear. To break the vicious circle of negative attitude to dental treatment, psychotherapeutic correction is needed to reduce the emotional stress of young patients and their parents. Today's child is the future parent, and the dental health of the future generations depends on the psychological background that today's child will create for his future children.*

**Key words:** pain, fear, stomatology, children, patients.

**Contacts:** Irina Mihailovna Voloshina 25082000@mail.ru

Патофизиология боли на данном этапе развития медицины изучена достаточно хорошо. Современная фармакология располагает большим количеством эффективных болеутоляющих и местноанестезирующих препаратов, однако проблема боли остается актуальной для всех отраслей медицины и психологии. Посещение стоматологического кабинета у многих пациентов по-прежнему вызывает страх. Психологическая составляющая боли представляет собой одну из проблем современной стоматологии. Стома-тофобия, уровень которой остается стабильно высоким в различных группах населения, не снижается, несмотря на высокое качество медицинской помощи [2, 3]. Боль всегда субъективна, и ее оценка во многом определяется психологическим состоянием человека и его жизненным опытом [7]. Страх усиливает чувствительность к боли, а ожидание боли оказывает существенное влияние на степень толерантности. Психогенные факторы меняют не только реагирование на боль, но и интервал ее переносимости [1, 6]. Недооценка психоэмоционального состояния пациента порождает или усиливает уже сформированный страх, с одной стороны, и является провоцирующим неотложные состояния фактором — с другой [4, 5]. Боль сопровождает большинство известных болезней, в том числе заболевания твердых тканей зубов. Согласно данным литературы, комплексная оценка факторов риска изменения физиологических показателей у пациентов стоматологического кабинета выявила вероятность тахикардии в 6,4 раза, а повышения АД — в 14 раз чаще у тревожных людей по сравнению с психологически стабильными [6]. Особую остроту стоматологические заболевания приобретают в раннем детском возрасте, когда возрастные особенности развития нервной системы ребенка и анатомо-физиологическое строение че-

люстно-лицевой области делают затруднительными диагностику и лечение зубов у малышей.

**Цель работы** — определить роль психологических аспектов боли в мотивации родителей на сохранение и укрепление здоровья детей.

### Материал и методы

Было обследовано 53 ребенка: дети до 1 года составили 15%, от 1 года до 3 лет — 19,3%, от 3 до 5 лет — 65,7%. Девочек среди обследованных было 66%, мальчиков — 34%. Обследование и опрос проводили в стоматологических поликлиниках Омска среди детей, впервые пришедших на прием к стоматологу. У таких детей отсутствует негативный стоматологический опыт, и именно они дают возможность определить степень влияния личной тревожности матери на их психологическое состояние.

Для определения внутренней психологической стабильности, эмоциональной устойчивости и других важнейших составляющих личности использовали многофакторный опросник Кеттела с целью оперативной оценки психологического настроения на момент опроса — тест САН, а также разработанную нами анкету.

### Результаты и обсуждение

Среди пришедших на прием детей в санации нуждались 83,1%, у 16,9% детей полость рта была интактной. Распространенность кариеса составила 82,6%, интенсивность — 5,3.

Все обследованные нами дети впервые получили опыт общения со стоматологом, все они были раннего возраста, оказались в незнакомой обстановке, и манипуляции (даже осмотр полости рта) были для них неприятны. Однако, несмотря на равные условия, дети вели себя совершенно по-разному, при этом корреляционной связи с возрастом, по-

лом и характером манипуляций не выявлено. Тревожность с самого начала общения с врачом проявили лишь те дети, чьи матери испытывали заметный страх боли. При расчете коэффициента корреляции Спирмена выявлены положительные связи между очень тревожным поведением ребенка на стоматологическом приеме и сильным беспокойством матери ( $r=0,38$ ). В ходе стоматологического лечения детей, чьи матери проявляли явное беспокойство, седативная терапия и общая анестезия применялись значительно чаще ( $p<0,01$ ).

Среди родителей обследованных детей психоэмоциональное напряжение, связанное со страхом боли, выявлено у абсолютного большинства ( $p<0,01$ ), лишь у 6 человек психологическое состояние определено как стабильно спокойное.

Обнаружена связь психоэмоционального напряжения родителей со стоматологическим статусом ребенка: у большинства детей, чьи матери имели свой негативный стоматологический опыт, интенсивность кариеса превышала средние значения. Коэффициент корреляции Спирмена указывал на положительную связь между сильным личным беспокойством матери и интенсивностью кариеса у ребенка ( $r=0,21$ ). В среднем интенсивность кариеса у этих детей составила 7,6, что статистически значимо выше ( $p<0,05$ ) интенсивности кариеса у детей, у родителей которых не выявлено психоэмоциональное напряжение.

Полученные нами данные заставляют серьезно задуматься: среди родителей с выраженным психоэмоциональ-

ным напряжением, связанным со страхом боли, абсолютное большинство составляют лица без расстройств личности (85,1%), лишь немногие имеют лабильную нервную систему, и только у 2 (4%) человек выявлен ипохондрический склад личности. Самая частая причина, вызывающая страх перед стоматологическим вмешательством и объясняющая редкие визиты к стоматологу, — страх боли. Этот страх и тревогу в ожидании боли родители переносят на детей, что нарушает формирование, сохранение и укрепление их стоматологического здоровья. Как неизбежное следствие этого — детей по-прежнему будут приводить на стоматологический прием для лечения кариеса зубов и его осложнений, а не с целью первичной профилактики, что вновь сформирует негативное отношение к стоматологическим манипуляциям, несмотря на возможности современной медицины.

Таким образом, чтобы разорвать порочный круг подобного отношения к стоматологическому лечению и страха боли, передающегося от матери ребенку, необходима психотерапевтическая коррекция с целью снижения эмоционального напряжения пациентов и их родителей. Для уменьшения страха боли требуются психологическая подготовка к лечению и рациональный подход к выбору метода лечения: сегодняшний ребенок — это будущий родитель, и от того, какой психологический фон он создаст своему ребенку, во многом будет зависеть и его стоматологическое здоровье, и здоровье последующих поколений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айер У. Психология в стоматологической практике: Пер. с англ. Под ред. В.В. Бойко. СПб.: Питер Пресс, 2008;219 с.
2. Иванова Г.Г., Иванова М.А. Оценка психоэмоциональных состояний детей. Стоматол детск возр и профилактика 2001;1:53–4.
3. Михальченко В.Ф. Системные механизмы формирования эмоционального напряжения человека в условиях стоматологического приема: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2002;43 с.
4. Сергеева О.О. Снижение психоэмоционального напряжения и болевой чувствительности у больных на стоматологическом приеме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001;28 с.
5. Сунцов В.Г., Леонтьев В.К., Дистель В.А. и др. Стоматологическая профилактика у детей: Руководство для врачей. Омск, 2005;343 с.
6. Шарова Т.Н. Повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий путем оптимизации взаимодействия врача-стоматолога с пациентами, испытывающими эмоциональное напряжение: Дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2009;225 с.
7. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестн РАМН 2012;9:54–8.

## ИНФОРМАЦИЯ

### Уважаемые коллеги!

Мы рады пригласить вас на четвертый Междисциплинарный международный конгресс «Manage pain» («Управляй болью!»), который состоится 22–23 ноября 2013 г. в Москве в гостинице «Холидей Инн Москва Сокольники» (ул. Русаковская, 24).

Конгресс «Управляй болью!» является совместным образовательным проектом Европейской федерации членов Международной ассоциации по изучению боли (EFIC), Ассоциации междисциплинарной медицины (АММ), Российского общества по изучению боли (РОИБ) и Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ).

Цели проекта — распространение среди врачей передовых знаний по проблеме боли, улучшение коммуникации ме-



жду врачами различных специальностей, занимающимися проблемой боли, а также международный обмен опытом по организации помощи и лечению пациентов с различными болевыми синдромами. В конференции примут участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты по проблеме боли.

Предстоящая конференция будет мультидисциплинарной. На конференцию приглашаются неврологи, терапевты, анестезиологи, ревматологи, психиатры, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи и врачи других специальностей.

Официальный сайт конгресса [www.managepain.ru](http://www.managepain.ru)

Желаем всем участникам успешной работы и интересного общения.

Оргкомитет конгресса



# ЛИРИКА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ТРИГЕМИНАЛЬНОЙ НЕВРАЛГИИ

М.Н. Шаров, О.Н. Фищенко

Кафедра нервных болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России, Москва

*В статье представлены современные данные о роли антиконвульсантов в комплексной терапии больных тригемиальной невралгией (ТН). Рассматривается общепринятая тактика ведения таких пациентов с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных (биофизических) методов лечения. В статье приведены результаты собственных наблюдений, в которых получен положительный результат использования препарата Лирика в период эскалации ТН.*

**Ключевые слова:** тригемиальная невралгия, лечение, прегабалин.

**Контакты:** Михаил Николаевич Шаров 611228@mail.ru

**Lyryca: a modern approaches to management of trigeminal neuralgia**

**M.N. Sharov, O.N. Fishchenko**

*Department of nervous diseases, Stomatological Faculty, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow*

*The article reports a modern data about role of anti-epileptic drugs in complex treatment of trigeminal neuralgia (TN). The generally accepted approach to management such patients using both medications, and drug-free modalities (biophysical methods) is discussed. The article describes the results of personal observations with positive results after administration of Lyryca during exacerbation of TN.*

**Key words:** trigeminal neuralgia, treatment, pregabalin.

**Contacts:** Mihail Nikolaevich Sharov 611228@mail.ru

Лицевые боли в структуре всех болевых синдромов занимают особое место. Многообразие факторов, вызывающих лицевые боли, и многовариантность их клинического проявления послужили основанием для создания многочисленных классификаций прозопалгий [1, 6]. Значительные экономические потери общества в связи с заболеваемостью пароксизмальными прозопалгиями, в частности тригемиальной невралгией (ТН), трудности адекватной диагностики, терапии и профилактики обуславливают не только клиническую, организационно-медицинскую, но и социально-экономическую значимость данной проблемы [4]. Опубликованно большое количество работ, посвященных лечению пароксизмальных лицевых болей. В преобладающем большинстве исследований последнего времени ключевым лечебным фактором при ТН является консервативная терапия [3, 6].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что частота ТН составляет 4,5% на 100 тыс. населения с распространенностью 0,01%, при этом пик приходится на возрастную группу 50–60 лет. Исследования, проведенные в Европе, включая Францию, Германию, Италию, Нидерланды, Испанию и Великобританию, показали, что 46% пациентов с ТН старше 65 лет. Существенный перевес на стороне женщин – 67%. У половины больных продолжительность заболевания превышает 3 года, а интенсивность болевого синдрома варьирует от умеренной до сильной. В ряде случаев выявлен наследственный характер развития ТН [7].

Патогенез заболевания сложен и связан с васкуло-невральным конфликтом в области корешка тройничного нерва. Компрессия корешка нарушает аксоток, приводит к накоплению патотрофогенов, активации аутоиммунных процессов и обуславливает очаговую демиелинизацию [3, 5, 7]. Под влиянием длительной патологической импульсации с периферии в спинномозговом ядре тройничного нерва формируется фокус, подобный эпи-

лептическому, существование которого уже не зависит от афферентной импульсации. Импульсы от триггерных точек поступают к сенситизированным центральным ноцицептивным нейронам и вызывают их облегченную активацию. Ноцицептивные нейроны ядер тригемиального комплекса активируют вышележащие ретикулярные мезенцефальные образования, ядра таламуса, кору головного мозга, вовлекают лимбическую систему, формируя, таким образом, болевые пароксизмы.

В качестве средств эффективной консервативной терапии ТН применяют карбамазепин или фенитоин. Альтернативным вариантом лечения ТН является нейрохирургическое вмешательство, связанное с декомпрессией корешка тройничного нерва [3].

В целом вопросы ведения больных с обострениями ТН достаточно хорошо проработаны. К выбору базового средства следует подходить строго индивидуально и основываясь на предпочтении пациентов с учетом опыта применения того или иного препарата. Лечение обострения ТН должно проводиться с использованием всех возможных методов, включая как медикаментозную, так и немедикаментозную терапию (электросудорожную терапию, транскраниальную магнитную стимуляцию). Эффективными могут быть и антигомотоксическая терапия, местные аппликации димексида.

Ежегодно в неврологическое отделение городской клинической больницы № 50 г. Москвы госпитализируется около 550 больных с хроническими болевыми синдромами в области лица, головы и полости рта. Преобладающий контингент – пациенты с невралгией тройничного нерва (около 60%). Несмотря на существующие современные технологии лечения прозопалгий, терапия неэффективна у 15–20% больных. Отдельную позицию занимает такое грозное состояние, как невралгический статус. В клинике разработана 3-дневная программа лечения таких больных.

**УТРО**

- карбамазепин 400 мг (растолочь, растворить в 1/2 стакана теплой воды);
- новокаин (при переносимости) 0,25% — 200 мл капельно;
- реланиум внутривенно (в/в) капельно;
- локальные блокады анестетиками или антигомотоксическими препаратами;
- в промежутке между утренними часами и обеденным временем — карбамазепин 200 мг.

**ДЕНЬ**

- карбамазепин (см. выше);
- новокаин в/в капельно;
- трамал внутримышечно (в/м);
- в промежутке между обеденным временем и вечером — карбамазепин.

**ВЕЧЕР—НОЧЬ**

- амитриптилин в/м;
- карбамазепин 400 мг растолочь;
- реланиум в/м.

В случае выраженного болевого синдрома и неэффективности указанного комплексного подхода к терапии экзакербазии ТН необходимо проверить правильность поставленного диагноза невралгии тройничного нерва или решить вопрос о нейрохирургическом пособии.

Карбамазепин относится к производным иминостилбена и более 30 лет является практически единственным препаратом, эффективным при классической форме ТН. Механизм противоболевого действия карбамазепина связан с ингибирующим влиянием на потенциалзависимые натриевые каналы в демиелинизированных участках корешка тройничного нерва, подвергшегося компрессии. При этом ограничивается распространение высокочастотных разрядов болевых импульсов по корешку, угнетается передача этих сигналов в ядре спинального тракта тройничного нерва в стволе мозга. Кроме того, имеются данные о тормозном влиянии этого препарата на глутаматергическую систему гиппокампа. Однако карбамазепин дает и ряд негативных эффектов, обусловленных метаболитом карбамазепина эпоксидом, который является достаточно активным и токсичным соединением, что приводит к некоторым нежелательным побочным явлениям, особенно при максимальных терапевтических дозах. К ним относятся сонливость, головокружение, атаксия, диплопия, изменения состава крови и др. Это стимулировало поиск лекарственных средств с такой же клинической результативностью, но с минимумом негативных явлений и возможным сокращением частоты приема. К таким препаратам следует отнести прегабалин (Лирика), который представляет класс препаратов, имеющих высокое сродство к нейрональным потенциалзависимым кальциевым каналам. Результатом связывания прегабалина с  $\alpha 2\text{-}\delta$ -субъединицей кальциевого канала является снижение индуцированного деполяризацией тока ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в нервные терминалы с последующим снижением высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров из синаптической щели. Таким образом, прегабалин замедляет передачу нервного импульса на следующий нейрон, что в результате приводит к редукции болевого синдрома [2]. Особенности прегабалина являются его полная безопасность, эффективность стартовой дозы (75–150 мг), быстрое начало действия, а также отсутствие фармакокинетических межлекарственных взаимодействий.

**Материал и методы**

Объектом исследования были 45 больных ТН, средний возраст которых составил 67,8 года, а продолжительность заболевания — 6,7 года. Период обострения заболевания длился в среднем 1,3 мес. Все больные находились в неврологическом стационаре в период экзакербазии ТН. Средняя интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 7,9 балла. Критериями включения в исследование являлись стойкость болевого синдрома и применение больными карбамазепина как предпочтительного препарата для базисной терапии. Пациенты были разделены на 2 подгруппы: в 1-й подгруппе (23 человека) принимали карбамазепин 5 раз в сутки (1000 мг/сут) в качестве базисного препарата, во 2-й подгруппе (22 человека) больные дополнительно к базисной терапии получали прегабалин 2 раза в сутки по 150 мг. Интенсивность болевого синдрома в группах оценивали по ВАШ через каждые 2 ч с момента приема препаратов. Наряду с базисной терапией применяли и другие общепринятые методы лечения в сочетании с физиотерапией, иглорефлексотерапией (ИРТ). Подгруппы не различались по возрасту, длительности заболевания и текущему обострению, выраженности болевого синдрома. Препараты принимали в течение всего периода пребывания в стационаре. Платцебо-контроль в исследовании не предусматривался, однако проводилось сравнение экспериментальной выборки с группами пациентов, принимающих другие антиконвульсанты (трилептал, дифенин).

**Результаты и обсуждение**

Качественная и количественная оценка эффективности лечения позволяет сделать следующее заключение: у большинства пациентов (>75%) отмечен явный позитивный сдвиг при стационарном лечении заболевания по сравнению с попытками самостоятельного управления болевым синдромом на догоспитальном этапе. Такой вывод был основан на субъективной оценке: появлении возможности умываться, бриться, разговаривать, чистить зубы, снижении частоты болевых пароксизмов. При этом не отмечалось значительного ухудшения соматического статуса, связанного с приемом препаратов. Объективные данные также свидетельствуют о снижении интенсивности болевого синдрома. Уровень боли в каждой из подгрупп уменьшился в среднем на 3,35 балла по окончании курса терапии. Средний койко-день составил  $20 \pm 4$ . При максимальных дозировках карбамазепина у 10 пациентов 1-й подгруппы возникли умеренные побочные явления — головокружение, атаксия, сонливость. Во 2-й подгруппе больных, принимавших дополнительно прегабалин, в 15 случаях отмечены побочные явления в виде дереализации, сонливости, сухости во рту. Однако после коррекции терапии, выражающейся в снижении дозы препарата (прегабалин до 150 мг/сут, карбамазепин до 600 мг/сут), нежелательные явления проходили. Полученные данные свидетельствуют о том, что используемая в обеих группах тактика лечения больных с обострением ТН дала положительный результат. Между тем в 1-й подгруппе частота приема карбамазепина (от 3 до 5 раз в сутки) в период экзакербазии заболевания не была удобной для пациентов, и применение прегабалина в комплексной терапии позволило почти в 2 раза сократить дозу базового препарата.

По нашему мнению, карбамазепин остается базовым препаратом для лечения классической невралгии тройничного нерва, эффективность которого подтверждена более

чем полувековой практикой применения. Следует также учитывать, что клинические особенности пароксизмальной прозопалгии требуют применения таких форм препаратов, фармакокинетические свойства которых позволяют «перекрыть» ночной интервал без дополнительных приемов лекарственного средства.

Наконец, вопрос о монотерапии. Каким бы эффективным ни был антиконвульсант, он всегда дает лучший результат при комбинированном лечении, чаще всего в сочетании с ИРТ, физиотерапевтическими процедурами, транскраниальной магнитной стимуляцией. Об этом свидетельствует и наш собственный опыт.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Грачев Ю.В., Шмырев В.И. Тригеминальная лицевая боль: систематика клинических форм, принципы диагностики и лечения. Леч врач 2008;8:34–8.
2. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Боль: патогенез и методы лечения. Российский журнал боли 2010;2:35–9.
3. Степанченко А.В. Типичная невралгия

- тройничного нерва. М.: Изд. группа «ВХМ», 1994;39 с.
4. Elson G.M. Modern aspects of pain management. Pain: Pathophysiology and Treatment. Chicago, 2005;224–46.
  5. Fried K., Bongehiem U., Boissonade F.M., Robinson P.P. Nerve injury-induced pain in the trigeminal system.

- Neuroscientist 2001;7:155–65.
6. Fromm G.H., Graff-Radford S.B., Terrence C.F., Sweet W.H. Pretrigeminal neuralgia. Neurology 1990;40:1493–5.
  7. Love S., Coakham H.B. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. Brain 2001;124:2347–60.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БИВАЛЕНТНЫХ ЛИГАНДОВ С G-БЕЛОК-СВЯЗАННЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ КАК ПУТЬ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Г.С. Варданыян<sup>1,2</sup>, Л.Р. Никогосян<sup>1</sup>, К.Б. Назарян<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Российско-Армянский (Славянский) университет», Армения, Ереван, <sup>2</sup>Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, <sup>3</sup>Институт молекулярной биологии Национальной академии наук Республики Армения, Ереван

*G-белок-связанные рецепторы (GPCR) представлены большим классом мембранных белков, которые реагируют на огромное количество внешних стимулов с вовлечением разных внутриклеточных сигнальных путей. У млекопитающих описано более 800–1000 подтипов GPCR, некоторые из которых имеют формы, образованные вследствие альтернативного сплайсинга. Поскольку GPCR вовлечены в различные биологические процессы, они являются мишенью для действия почти 50% лекарственных средств, что придает изучению механизмов их активации большую актуальность. В этой области новым подходом является изучение возможностей димеризации GPCR, а также на основе образованных димеров — дизайн соответствующих бивалентных лигандов. Весьма перспективным и эффективным инструментом для создания бивалентных лигандов представляется компьютерное молекулярное моделирование.*

**Ключевые слова:** G-белок-связанные рецепторы, димеризация, бивалентные лиганды, компьютерное молекулярное моделирование.  
**Контакты:** Лилит Рубеновна Никогосян [nikoghosyanl@gmail.com](mailto:nikoghosyanl@gmail.com)

### *Investigation of interaction between bivalent ligands and G-protein-coupled receptors as method for development of pharmaceutical drugs*

G.S. Vardaryan<sup>1,2</sup>, L.R. Nikoghosyan<sup>1</sup>, K.B. Nazaryan<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Russian-Armenian (Slavonic) State University, Armenia, Yerevan; <sup>2</sup>Yerevan State Medical University n.a. Mkhitar Heratsi; <sup>3</sup>Institute of molecular biology of Armenia, the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan

*G-protein-coupled receptors (GPCR) are a large class of membrane proteins that respond to an enormous number of external stimuli involving various intracellular signaling pathways. In mammals more than 800–1000 subtypes of GPCR have been described; some of them are formed due to alternative splicing. Because GPCR are involved in various biological processes and are known to be targets for nearly 50% of drugs, investigation of the mechanisms of their activation is very important. In this area the new approach is a study of the possibilities of dimerization GPCR and design of the corresponding bivalent ligands based on created dimer molecules. A very promising and effective tool for creating bivalent ligands appears to be computer molecular modeling.*

**Key words:** G-protein-coupled receptors, dimerization, bivalent ligands, computer molecular modeling.  
**Contacts:** Lilit Rubenovna Nikoghosyan [nikoghosyanl@gmail.com](mailto:nikoghosyanl@gmail.com)

Все G-белок-связанные рецепторы (GPCR) имеют идентичную структуру: состоят из 7 гидрофобных трансмембранных  $\alpha$ -спиральных доменов, 3 интрацеллюлярных и 3 экстрацеллюлярных петель [5, 8]. N-конец имеет экстрацеллюлярную локализацию, а C-конец — интрацеллюлярную [5]. Структурно-гомологическая основа GPCR

состоит из 7 трансмембранных  $\alpha$ -спиральных участков, однако размер и структура внеклеточных и внутриклеточных элементов рецепторов отличаются друг от друга, начиная с самого «компактного» родопсина до рецепторов с большим внеклеточным N-терминальным участком и рецепторов с большой 3-й внутриклеточной петлей, а также

с С-терминальным участком [35]. На основе гомологии последовательности и структурных особенностей GPCR традиционно принято делить на 6 групп [3, 19, 36]:

- группа А – родопсिनоподобные рецепторы, активирующиеся маленькими лигандами и короткими пептидами;
- группа В – рецепторы этой группы характеризуются длинным N-терминальным доменом и активируются длинными пептидами;
- группа С – рецепторы характеризуются очень большим N-терминальным доменом и связыванием с маленькими лигандами, такими как GABA<sub>B</sub>-R;
- группа D – рецепторы феромонов спаривания грибов;
- класс E – рецепторы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ);
- класс F – Frizzled/Smoothed.

Несмотря на столь большое структурное разнообразие GPCR, их активация и последующая сигнальная трансдукция осуществляются примерно одинаковым механизмом. Рецептор активируется после связывания с лигандом, затем активированный рецептор катализирует обмен гуанозиндифосфата (GDP) на гуанозинтрифосфат (GTP) в гетеротримерном G-белке, после чего G-белок диссоциирует на  $\alpha$ - и  $\beta\gamma$ -субъединицы, которые в свою очередь влияют на различные эффекторы, активируя или ингибируя их [35].

Активный GPCR фосфорилируется киназами G-белок-связанных рецепторов (GRK) [46]. Связывание аррестина с активным фосфорилированным рецептором препятствует активированию G-белка [27]. С комплексом фосфорилированный рецептор – аррестин связывается адапторный белок AP-2 [37], и весь комплекс входит в клатриновую ямку с образованием первичной эндосомы и дальнейшей интернализацией рецептора [13, 28]. После интернализации рецептор либо попадает в лизосомы, где подвергается деградации, либо восстанавливается и вновь встраивается в мембрану. Хотя механизм сигнальной трансдукции GPCR известен, остается открытым вопрос о том, функционируют ли GPCR в виде мономеров, димеров или в виде высокоорганизованных олигомерных комплексов.

Димеризация опиоидных рецепторов и роль димеризации в сигнальной трансдукции остаются предметом активной дискуссии, поскольку по этому вопросу ученые придерживаются разных точек зрения. Одни считают, что родопсिनоподобные рецепторы не существуют в виде димеров [9], другие утверждают, что они функционально активны именно в димерном состоянии [20, 24, 25, 66].

Как и все интегральные мембранные белки, GPCR синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме. Новосинтезированные рецепторы должны пройти несколько этапов «контроля качества» и посттрансляционных модификаций, прежде чем смогут быть встроены в плазматическую мембрану и будут готовы к активации. Этот процесс хорошо изучен для С-класса G-белок-связанных рецепторов. Предполагается, что для рецептора GABA<sub>B</sub> из семейства С ключевым моментом в созревании является белок-белковое взаимодействие, т. е. димеризация рецептора [16, 21]. Исследование рецепторов окситоцина и вазопрессина [63] показало, что незрелые формы этих GPCR еще в эндоплазматическом ретикулуме находятся в димерном состоянии. Это еще раз доказывает, что димеризация может быть неотъемлемым аспектом созревания GPCR.

Таким образом, GPCR класса С функционируют в виде гомо- и гетеродимеров, а также в виде высокооргани-

зованных олигомерных комплексов [2, 23]. Было показано, что формирование таких олигомерных комплексов обеспечивает защиту рецептора от «контроля качества» в контрольно-пропускных пунктах в течение биосинтеза [7] и играет важную роль в регуляции функции GPCR и сигнальной трансдукции [60].

Процессинг новосинтезированных GPCR класса А менее исследован. Существующие данные позволяют дать этому два различных объяснения: рецептор может образовывать димер вскоре после синтеза [7], или сверхэкспрессированные рецепторы могут преобразовываться в компартментах соответствующих органелл, вследствие чего рецепторы могут находиться в непосредственной близости без физической ассоциации [45]. Представителями класса А являются опиоидные рецепторы, изучение которых в настоящее время представляет огромный интерес. Опиоидные рецепторы делятся на 3 класса:  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  [34, 41, 65]. Они широко распространены как в ЦНС, так и во многих внутренних органах. Плотное размещение рецепторов обнаружено в задних рогах спинного мозга, среднем мозге, коре головного мозга и таламусе [4, 29]. Долгое время считалось, что основной функцией опиоидных рецепторов является регулирование болевых ощущений [15], однако позднее стало известно, что эти рецепторы вовлечены и в другие биологические процессы, такие как брадикардия, гипотермия, нарушение сгибательных рефлексов, модуляция эндокринных процессов и иммунной системы [59, 62].

Острая боль является одной из самых распространенных проблем в клинической практике. Хроническая боль – довольно сложный симптом, ассоциированный с рядом заболеваний, и в сравнении с острой болью он намного труднее поддается эффективному лечению. Боль – один из наиболее распространенных симптомов онкологических заболеваний, встречающихся у 70–90% пациентов с прогрессирующим течением заболевания [1, 11]. К сожалению, до сих пор нет достаточно эффективных анальгетических препаратов для оказания помощи подобным больным. Наиболее эффективными анальгезирующими средствами являются опиоидные анальгетики, оказывающие обезболивающее действие через активацию соответствующих опиоидных рецепторов.

Таким образом, исследование механизмов активации опиоидной системы представляется весьма актуальным не только для создания новых лекарственных препаратов, но и для объяснения биологических механизмов самых различных процессов. Существуют данные о том, что опиоидные рецепторы способны образовывать функционально активные гомо- и гетеродимеры:  $\mu$ - $\kappa$  [66],  $\mu$ - $\delta$  [24, 25],  $\kappa$ - $\delta$  [30].

Биохимические и фармакологические исследования, а также исследования на генетически модифицированных животных представили убедительные доказательства существования модулирующего взаимодействия между  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидными рецепторами. Результаты некоторых исследований показывают, что как агонисты, так и антагонисты  $\delta$ -рецептора могут модулировать фармакологический эффект  $\mu$ -агонистов. Например,  $\delta$ -агонисты могут усиливать анальгетический потенциал и эффективность  $\mu$ -агонистов, а  $\delta$ -антагонисты предотвращать или тормозить развитие толерантности и физической зависимости, возникающей вследствие воздействия  $\mu$ -агонистов. В связи с вышеизложенным разработка новых опиоидных лигандов, обладающих смешанной  $\mu$ -агонистической/ $\delta$ -антагонистической,

а также  $\mu$ -агонистической/ $\delta$ -агонистической активностью, представляется весьма перспективной.

Результаты некоторых исследований указывают на существование физического и функционального взаимодействия между представленными типами опиоидных рецепторов [31, 55, 64]. Эти рецепторы присутствуют в нейронах ЦНС, участвующих в механизмах модуляции боли; более того, было продемонстрировано их наличие в пределах одного нейрона [17]. В последние годы было обнаружено, что  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторы способны образовывать функционально разные гетеро- или олигомеры [18, 22, 25, 39].

Одновременного воздействия на  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторы можно достичь следующими путями:

- 1) совместным введением двух селективных лекарственных препаратов;
- 2) введением одного неселективного препарата;
- 3) посредством создания одного лекарственного препарата, специфически взаимодействующего одновременно с двумя рецепторами.

Такие лиганды называются бивалентными. Бивалентные лиганды состоят из двух активных центров, или фармакофоров.

Продукция и эволюция бивалентных лигандов является обязательным условием разработки новых анальгетиков, препаратов для купирования хронической боли. Фармакофор, согласно определению Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), — это набор пространственных и электронных признаков, необходимых для обеспечения оптимальных супрамолекулярных взаимодействий со специфической биологической мишенью, которые могут вызывать (или блокировать) ее биологический ответ (IUPAC Recommendations, 1998). Лиганды с двумя сайтами связывания встречаются в литературе под двумя названиями: «бивалентные лиганды» и «бифункциональные лиганды». Бивалентные лиганды — это соединения с двумя фармакофорами [53]. Бифункциональные лиганды представляют собой неселективные соединения, которые действуют на две разные мишени [40]. Бивалентные лиганды в свою очередь подразделяются на два подтипа: гомобивалентные лиганды, в которых два фармакофора имеют идентичную структуру, и гетеробивалентные лиганды с разными фармакофорами [48].

Когда фармакофоры являются селективными для одного и того же рецептора, бивалентные лиганды, как правило, имеют схожую функцию. В противоположность этому бифункциональные лиганды могут иметь один неселективный фармакофор, который может взаимодействовать с двумя различными мишенями. Например, неселективный агонист биторфан взаимодействует как с  $\kappa$ -рецептором, так и с  $\mu$ -рецептором, и поскольку он имеет один фармакофор, то и рассматривается как бифункциональный (неселективный) лиганд. Большинство бивалентных лигандов были разработаны с целью улучшения аффинности и селективности. При взаимодействии бивалентных лигандов с димерными рецепторами важное значение имеет также длина линкерного участка. Если линкерный участок короткий, бивалентный лиганд не может одновременно связываться с обоими протомерами димерного рецептора. Основываясь на предположении, что два фармакофора бивалентного лиганда должны последовательно связаться с двумя протомерами димерного рецептора, можно считать, что очень длинный линкерный участок может снизить энтропийный коэффициент усиления связи бивалентного

лиганда, который впоследствии проявит себя как моновалентное соединение. Хотя оптимальная длина линкерного участка, определенная в некоторых экспериментах, составляет 18–25 атомов [6, 12, 52, 61], для каждого конкретного бивалентного лиганда эта длина определяется экспериментальным путем. Немаловажное значение имеет также химический состав линкерного участка. Примером бивалентного лиганда с длинным линкерным участком могут служить KDAN-21, состоящий из агониста  $\kappa$ -рецептора и антагониста  $\delta$ -рецептора [14], и MDAN-21, состоящий из агониста  $\mu$ -рецептора оксиморфона и антагониста  $\delta$ -рецептора налтриндола. MDAN-21 препятствует развитию толерантности и физической зависимости и является в 50 раз более сильным лигандом, чем морфин [12], т. е. бивалентные лиганды помогают достичь более сильного анальгезирующего эффекта без развития толерантности и физической зависимости [38].

Кроме димеризации внутри семейства опиоидных рецепторов, они могут образовывать функционально активные гетеродимеры и с другими представителями GPCR. Например,  $\delta$ - и  $\kappa$ -рецепторы могут образовывать димеры с  $\beta_2$ -адренорецепторами ( $\beta_2$ -AR) [32, 44, 54]. Подобными димеризациями можно объяснить необычные взаимодействия между опиоидными пептидами и  $\beta_2$ -AR в различных тканях [49, 68]. Показано также взаимодействие  $\mu$ -Опиоидного рецептора с  $\alpha_{2A}$ -AR [33], рецепторами соматостатина (SSTR2A) [50], NK1-рецепторами субстанции P [51] и ионотропным рецептором глутамата, селективно связывающего N-метил-D-аспартат (NMDAR) [57].

Способность опиоидов облегчать болевые ощущения снижается в условиях активации NMDAR. Повышение активности последнего усложняет клиническое использование опиоидов для лечения нейропатической боли. Иммуногистохимические исследования показали сосуществование опиоидных рецепторов и NMDAR в пределах одного нейрона ЦНС, в том числе в PAG (periaqueductal gray — околотоводопроводное серое вещество)-регионе, ответственном за опиоидный контроль ноцицепции.  $\mu$ -Опиоидный рецептор ассоциирован с NR1-субъединицей NMDAR в постсинаптических участках PAG-нейронов. Ингибирование протеинкиназы C (PKC) восстанавливает комплекс  $\mu$ -опиоидный рецептор — NR1 и анальгетический эффект морфина. N-метил-D-аспарагиновая кислота разрушает данный комплекс, способствует фосфорилированию  $\mu$ -опиоидного рецептора, диссоциации комплекса рецептор — G-белок и уменьшению антиноцицептивного потенциала морфина. Ингибирование протеинкиназы A (PKA) блокирует данный эффект и сохраняет антиноцицептическое действие морфина. Таким образом, антагонистические взаимодействия  $\mu$ -опиоидного рецептора и NMDAR в механизме боли влияют на их взаимоотношения внутри нейронов PAG [57]. Данное открытие может быть использовано при разработке препаратов, действующих на комплекс  $\mu$ -опиоидный рецептор — NR1, — гетеродимеры. Одним из подходов к этому может быть создание бивалентного лиганда, состоящего из агониста  $\mu$ -опиоидного рецептора и антагониста NMDAR.

Для создания функционально активных димеров и изучения возможности их взаимодействия с бивалентными лигандами подходящим инструментом является метод компьютерного молекулярного моделирования. Сочетание результатов экспериментальных исследований и молекулярного моделирования может дать возможность разра-

ботки реалистических моделей лиганд-рецепторных комплексов, позволяющих охарактеризовать такие данные, как аффинность лиганда, селективность, а также определить локализацию лиганд-связывающего кармана и точные участки лиганд-рецепторного взаимодействия.

Поскольку GPCR плохо поддаются кристаллизации и изучению методом рентгеноструктурного анализа, фоторецептор родопсина, трехмерная структура которого была охарактеризована в 2000 г. с помощью рентгеноструктурного анализа, долгое время оставался единственным структурно охарактеризованным представителем семейства GPCR [47]. До недавнего времени именно структура родопсина служила отправной точкой для компьютерного моделирования структуры других GPCR. В 2007 г. двум группам американских исследователей удалось получить структуру  $\beta_2$ -AR. Хотя получить структуру «дикого типа» рецептора они не смогли, однако они получили «химерный» вариант рецептора, большая часть которого соответствует  $\beta_2$ -AR, а 3-я внутриклеточная петля заменена T4-лизоцимом [10, 56, 58]. В дальнейшем на основании данного метода были получены кристаллические структуры опиоидных рецепторов [26, 42, 43, 67], благодаря чему стало возможным компьютерное моделирование динамики взаимодействия опиоидных рецепторов с соответствующими лигандами. Методы молекулярного моделирования дают возможность получить наиболее перспективные модифи-

кации существующих лигандов, что оказывается крайне важным в поиске новых биологически активных соединений с заданными свойствами.

Изучение компьютерных молекулярных моделей даст возможность детального изучения механизмов лиганд-рецепторных взаимодействий, а также определения функциональных групп для агонистов и антагонистов данных рецепторов. Оценив участки связывания лигандов при помощи виртуального скрининга, можно определить наилучшую структуру лиганда с максимальной аффинностью и селективностью. В дальнейшем некоторые из сконструированных моделей лигандов могут быть отобраны для лабораторных испытаний. Компьютерное моделирование структуры лигандов и их предварительный скрининг *in silico* могут значительно уменьшить число соединений для тестирования в условиях реального эксперимента, повысив тем самым эффективность поиска новых лекарственных препаратов.

Таким образом, конструирование с помощью компьютерного молекулярного моделирования бивалентных лигандов для димерных GPCR позволит подойти к созданию новых анальгетических препаратов, действующих одновременно на уровне различных GPCR. На их основе в дальнейшем будут разработаны новые терапевтические подходы для лечения хронической боли раз-ной этиологии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Addington-Hall J., McCarthy M. Dying from cancer: results of a national population-based investigation. *Palliat Med* 1995;9:295–305.
- Angers S., Salahpour A., Bouvier M. Dimerization: an emerging concept for G protein-coupled receptor ontogeny and function. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:409–35.
- Attwood T.K., Findlay J.B. Fingerprinting G-protein-coupled receptors. *Protein Eng* 1994;2:195–203.
- Atweh S.F., Kuhar M.J. Distribution and physiological significance of opioid receptors in the brain. *Br Med Bull* 1983;39:47–52.
- Baldwin J.M. The probable arrangement of the helices in G protein-coupled receptors. *EMBO J* 1993;4:1693–703.
- Bhushan R.G., Sharma S.K., Xie Z. et al. A bivalent ligand (KDN-21) reveals spinal delta and kappa opioid receptors are organized as heterodimers that give rise to delta (1) and kappa (2) phenotypes. Selective targeting of delta-kappa heterodimers. *J Med Chem* 2004;47(6):1969.
- Bulenger S., Marullo S., Bouvier M. Emerging role of homo- and heterodimerization in G-protein-coupled receptor biosynthesis and maturation. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:131–7.
- Chabre M. Trigger and amplification mechanisms in visual phototransduction. *Annu Rev Biophys Chem* 1985;14:331–60.
- Chabre M., Maire M., Monomeric G-protein-coupled receptor as a functional unit. *Biochemistry* 2005;44:9395–403.
- Cherezov V., Rosenbaum D.M., Hanson M.A. High-Resolution Crystal Structure of an Engineered Human  $\beta_2$ -Adrenergic G-Protein-Coupled Receptor. *Science* 2007;318:1258–65.
- Colvin L.A., Lambert D.G. Pain medicine: advances in basic sciences and clinical practice. *Br J Anaesth* 2008;101:1–4.
- Daniels D.J., Lenard N.R., Etienne C.L. et al. Opioid induced tolerance and dependence in mice is modulated by the distance between pharmacophores in a bivalent ligand series. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(52):19208.
- DeWire S.M.  $\beta$ -Arrestins and cell signaling. *Annu Rev Physiol* 2007;69:483–510.
- Dietis N., Guerrini R., Calo G. et al. Simultaneous targeting of multiple opioid receptors: a strategy to improve side-effect profile. *Br J Anaesth* 2009;103(1):38–49.
- Dirksen R. Opioid receptors and pain. *Pharm Weekly Sci* 1990;12(2):41–5.
- Duthey B., Caudron S., Perroy J. et al. A single subunit (GB2) is required for G-protein activation by the heterodimeric GABA(B) receptor. *J Biol Chem* 2002;277:3236–41.
- Egan T.M., North R.A. Both mu and delta opiate receptors exist on the same neuron. *Science* 1981;214:923–4.
- Fan T., Varghese G., Nguyen T., Tse R. et al. A role for the distal carboxyl tails in generating the novel pharmacology and G protein activation profile of mu and delta opioid receptor hetero-oligomers. *J Biol Chem* 2005;280:38478–88.
- Foord S.M., Bonner T.I., Neubig R.R. et al. International Union of Pharmacology. XLVI. G-protein-coupled receptor list. *Pharmacol Rev* 2005; 57(2):279–88.
- Fotiadis D. Structure of the rhodopsin dimer: a working model for G-protein-coupled receptors. *Curr Opin Struct Biol* 2006;16:252–9.
- Galvez T., Duthey B., Kniazef J. et al. Allosteric interactions between GB1 and GB2 subunits are required for optimal GABA(B) receptor function. *EMBO J* 2001;20:2152–9.
- George S.R., Fan T., Xie Z. et al. Oligomerization of mu- and delta-opioid receptors. Generation of novel functional properties. *J Biol Chem* 2000;275:26128–35.
- George S.R., O'Dowd B.F., Lee S.P. G-protein-coupled receptor oligomerization and its potential for drug discovery. *Nature Rev Drug Discov* 2002;1:808–20.
- Gomes I., Gupta A., Filipovska J. et al. A role for heterodimerization of  $\mu$  and  $\delta$  opiate receptors in enhancing morphine analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:5135–9.
- Gomes I., Jordan B., Gupta A. et al. Heterodimerization of mu and delta opioid receptors: a role in opiate synergy. *J Neurosci* 2000;22:110.
- Granier S., Manglik A. Structure of the  $\delta$ -opioid receptor bound to naltrindole. *Nature* 2012;485(7398):400–4.
- Gurevich V.V., Gurevich E.V. The molecular acrobatics of arrestin activation. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:105–11.
- Gurevich E.V., Gurevich V.V. Arrestins are ubiquitous regulators of cellular signaling pathways. *Genome Biol* 2006;7:236.

29. Hedner T., Cassuto J. Opioids and opioid receptors in peripheral tissues. *Scand J Gastroenterol* 1987;130:27–46.
30. Jordan B.A., Devi L.A. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature* 1999;399(6737):697–700.
31. Jordan B.A., Cvejic S., Devi L.A. Opioids and their complicated receptor complexes. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:5–18.
32. Jordan B.A., Trapaidze N., Gomes I. et al. Oligomerization of opioid receptors with beta 2-adrenergic receptors: a role in trafficking and mitogen-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;98:343–8.
33. Jordan B.A., Gomes I., Rios C. et al. Functional interactions between mu opioid and alpha 2A-adrenergic receptors. *Mol Pharmacol* 2003;64:1317–24.
34. Kieffer B.L. Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioid peptides. *Cell Mol Neurobiol* 1995;15:615–35.
35. Kobilka B.K. G-protein-coupled receptor structure and activation. *Biochim Biophys Acta* 2007;1768:794–807.
36. Kolakowski L.F. GCRDb: a G-protein-coupled receptor database. *Receptors Channels* 1994;2(1):1–7.
37. Laporte S.A. The  $\beta_2$ -adrenergic receptor/ $\beta$ -arrestin complex recruits the clathrin adaptor AP-2 during endocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3712–17.
38. Lenard N.R., Daniels D.J., Portoghese P.S. et al. Absence of conditioned place preference or reinstatement with bivalent ligands containing mu-opioid receptor agonist and delta-opioid receptor antagonist pharmacophores. *Eur J Pharmacol* 2007;566:75–82.
39. Levac B.A., O'Dowd B.F., George S.R. Oligomerization of opioid receptors: generation of novel signaling units. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:76–81.
40. Li T., Shiotani K., Miyazaki A. et al. Bifunctional [20,60-dimethyl-L-tyrosine]endomorphin-2 analogues substituted at position 3 with alkylated phenylalanine derivatives yield potent mixed mu-agonist/delta-antagonist and dual mu-agonist/delta-agonist opioid ligands. *J Med Chem* 2007;50:2753–66.
41. Loh H., Smith A. Molecular characterization of opioid receptors. *Annu Rev Pharmacol* 1990;30:123–70.
42. Manglik A., Kruse A.C. Crystal structure of the  $\mu$ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature* 2012;485(7398):321–6.
43. Mario D.A., Louis S., Harris S. et al. MDAN-21: A Bivalent Opioid Ligand Containing mu-Agonist and delta-Antagonist Pharmacophores and Its Effects in Rhesus Monkeys. *J Med Chem* 2012;DOI:10.1155/2012/327257.
44. McVey M., Ramsay D., Kellett E. et al. Monitoring receptor oligomerization using time-resolved fluorescence resonance energy transfer and bioluminescence resonance energy transfer. The human delta-opioid receptor displays constitutive oligomerization at the cell surface, which is not regulated by receptor occupancy. *J Biol Chem* 2001;276:14092–9.
45. Meyer B.H. FRET imaging reveals that functional neurokinin-1 receptors are monomeric and reside in membrane microdomains of live cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:2138–43.
46. Moore C.A. Regulation of receptor trafficking by GRKs and arrestins. *Annu Rev Physiol* 2007;69:451–82.
47. Palczewski K., Kumasaka T., Hori T. et al. Crystal Structure of Rhodopsin: A G-Protein-Coupled Receptor. *Science* 2000;289:739–45.
48. Peng X., Knapp B.I., Bidlack J.M. et al. Pharmacological properties of bivalent ligands containing butorphanol linked to nalbuphine, naltrexone, and naloxone at mu, delta, and kappa opioid receptors. *J Med Chem* 2007;50:2254–8.
49. Pepe S., van den Brink O.W., Lakatta E.G. et al. Cross-talk of opioid peptide receptor and beta-adrenergic receptor signalling in the heart. *Cardiovasc Res* 2004;63:414–22.
50. Pfeiffer M., Koch T., Schroder H. et al. Heterodimerization of somatostatin and opioid receptors cross-modulates phosphorylation, internalization and desensitization. *J Biol Chem* 2002;277:19762–72.
51. Pfeiffer M., Kirscht S., Stumm R. et al. Heterodimerization of substance P and mu-opioid receptors regulates receptor trafficking and resensitization. *J Biol Chem* 2003;278:51630–7.
52. Portoghese P.S., Larson D.L., Sayre L.M. et al. Opioid agonist and antagonist bivalent ligands. The relationship between spacer length and selectivity at multiple opioid receptors. *J Med Chem* 1986;29(10):1855.
53. Portoghese P.S. Bivalent ligands and the message-address concept in the design of selective opioid receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:230–5.
54. Ramsay D., Kellett E., McVey M. et al. Homo- and heterooligomeric interactions between G-protein-coupled receptors in living cells monitored by two variants of bioluminescence resonance energy transfer (BRET): heterooligomers between receptor subtypes form more efficiently than between less closely related sequences. *Biochem J* 2002;365:429–40.
55. Rapaka R.S., Porreca F. Development of delta opioid peptides as nonaddicting analgesics. *Pharm Res* 1991;8:1–8.
56. Rasmussen G.F., Choi H.-J., Rosenbaum D.M. et al. Crystal structure of the human  $\beta_2$  adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature* 2007;450:383–7.
57. Rodriguez-Munoz M., Sanchez-Blazquez P., Vicente-Sanchez A. et al. The mu-opioid receptor and the NMDA receptor associate in PAG neurons: implications in pain control. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:338–49.
58. Rosenbaum D.M., Cherezov V., Hanson M.A. et al. GPCR Engineering Yields High-Resolution Structural Insights into  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor Function. *Science* 2007;318:1266–73.
59. Roy S., Loh H. Effects of opioids on the immune system. *Neurochem Res* 1996;21:1375–86.
60. Rozenfeld R., Devi L.A. Receptor heteromerization and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:124–30.
61. Russo O., Berthouze M., Giner M. et al. Synthesis of specific bivalent probes that functionally interact with 5-HT(4) receptor dimers. *J Med Chem* 2007;50(18):4482.
62. Schafer M., Martin R. Opioid peptides in the pituitary: a hormone, a paracrine modulator and a peptide in search of function. *Biol Chem* 1994;375:737–40.
63. Terrillon S., Durroux T., Mouillac B. et al. Oxytocin and vasopressin V1a and V2 receptors form constitutive homo- and heterodimers during biosynthesis. *Mol Endocrinol* 2003;17(4):677–91.
64. Traynor J.R., Elliott J.  $\delta$ -Opioid receptor subtypes and cross-talk with  $\mu$ -receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14:84–6.
65. Waldhoer M., Bartlett S.E., Whistler J.L. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* 2004;73:953–90.
66. Wang D., Sun X., Bohn L.M. et al. Opioid receptor homo- and heterodimerization in living cells by quantitative bioluminescence resonance energy transfer. *Molecular Pharmacol* 2005;67:2173–84.
67. Wu H., Wacker D. Structure of the human  $\kappa$ -opioid receptor in complex with JDTic. *Nature* 2012;485(7398):327–32.
68. Xiao R.P., Pepe S., Spurgeon H.A. et al. Opioid peptide receptor stimulation reverses beta-adrenergic effects in rat heart cells. *Am J Physiol* 1997;272:797–805.

# ОСТРЫЙ БОЛЕВОЙ НЕВРОПАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

И.А. Строков<sup>1</sup>, Э.А. Войчик<sup>3</sup>, О.И. Пегасова<sup>2</sup>, Л.А. Рогова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, <sup>2</sup>кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования», Москва, <sup>3</sup>Центральная клиническая больница №1 ОАО «РЖД», Москва

*В работе дано описание клинического случая в связи с диагностикой и лечением острой болевой полиневропатии при комбинированном поражении периферических нервов у больной сахарным диабетом (СД).*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сенсорно-моторная полиневропатия, невропатическая боль.

**Контакты:** Игорь Алексеевич Строков [strogoral@mail.ru](mailto:strogoral@mail.ru)

## Acute neuropathic pain syndrome in patients with diabetes mellitus

I.A. Stokov<sup>1</sup>, E.A. Voichik<sup>3</sup>, O.I. Pegasova<sup>2</sup>, L.A. Rogova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechinov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Department of endocrinology and diabetology, Russian state academy of postgraduate education, Moscow; <sup>3</sup>Central Clinical Hospital №2 of the Open Joint-Stock Company «Russian Railway», Moscow

*The article reports a description of a clinical case of acute painful neuropathy in patient with diabetes mellitus and combined lesion of peripheral nerves in the context of diagnostic and treatment issues.*

**Key words:** diabetes mellitus, sensorimotor polyneuropathy, neuropathic pain.

**Contacts:** Igor' Alekseevich Stokov [strogoral@mail.ru](mailto:strogoral@mail.ru)

Боль относится к наиболее распространенным клиническим симптомам диабетической невропатии. Клинические варианты развития болевого синдрома при поражении периферических нервов у больных сахарным диабетом (СД) крайне разнообразны. Боли могут доминировать в клинической картине диабетической невропатии при мононевропатиях, множественных мононевропатиях, радикулопатиях, радикулоплексопатии, острых болевых полиневропатиях и в разных стадиях дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии – диабетической полиневропатии (ДПН) [18].

Локализация болевого синдрома зависит от распространенности поражения периферических нервов. Боль может быть локальной в зоне иннервации одного нерва, например при невропатии тройничного нерва, или нескольких нервов, например при множественных туннельных мононевропатиях. Поражение корешков спинного мозга в типичных случаях проявляется торако-абдоминальной локализацией болей, а при радикулоплексопатии (диабетической амиотрофии) боли, как правило, локализуются в проксимальных отделах нижних конечностей. При полиневропатиях боли беспокоят больных преимущественно в дистальных отделах ног и значительно реже – рук.

Болевой синдром может возникать у больных диабетическими невропатиями постепенно в течение нескольких месяцев (хроническая форма) или стремительно в течение нескольких дней или недель (острая форма) [20]. В клинической практике хронический болевой синдром встречается наиболее часто и характеризуется спонтанными болями различной интенсивности с преобладанием в вечернее и ночное время. Длительность болевого синдрома в этом случае может составлять десятилетия.

Привлекающими наибольшее внимание клиницистов являются острые формы ДПН в связи с их возможным нозологическим отличием от классической ДПН, малоизученными причинами развития и отсутствием общепри-

нятого алгоритма лечения. Выделяют несколько вариантов острого развития болевого синдрома у больных СД.

Острая гипергликемическая болевая невропатия, впервые описанная W.R. Jordan в 1936 г. [14], характеризуется развитием болевого синдрома у пациентов с высокой гипергликемией. Отличительной чертой этой формы является полный регресс симптоматики при восстановлении нормального уровня сахара в крови. Боли могут быть достаточно интенсивными, типична локализация в мышцах голени, которые могут быть болезненными при пальпации. Неврологический дефицит у больных в этой ситуации не выявляется. Преходящий характер болей указывает на их ноцицептивную природу, а патогенез недостаточно ясен. Во всяком случае, острая кратковременная гипергликемия не меняет порог температурной боли у больных СД с наличием или отсутствием симптомной ДПН [10].

Клиническим парадоксом в связи с этим можно считать острую болевую невропатию, связанную с началом лечения инсулином, которая впервые была описана С.М. Caravati в 1933 г. [9] как «инсулиновый неврит». Поскольку термин «неврит» предполагает наличие воспалительного процесса, что не соответствует характеру патофизиологических изменений при этой форме диабетической невропатии, впоследствии был предложен термин «острая болевая невропатия, связанная с быстрым восстановлением гликемического контроля» [19]. Это состояние характеризуется появлением болевого синдрома в период быстрого перехода от высокой гипергликемии к нормогликемии в начале лечения больного СД инсулином. У больных выявляется сенсорный дефицит, но двигательные нарушения не наблюдаются. При электромиографии (ЭМГ) может быть снижен по амплитуде или отсутствовать потенциал действия (ПД) n. suralis, в то время как ЭМГ-характеристики при стимуляции двигательных нервов не изменены. Ослабление болевого синдрома при продолжении лечения инсулином (его не следует изменять, если достигается хороший контроль СД) происходит медленно, в течение нескольких месяцев. Возможно, в



этом случае в основе болевого синдрома лежит имевшаяся ранее субклиническая невропатия. Активация регенерации нервных волокон после нормализации уровня сахара крови приводит к появлению болей, что в известной степени подтверждается выявлением при биопсии икроножного нерва преимущественной утраты малых нервных волокон и текущих процессов регенерации [15].

Выраженный острый болевой синдром характеризует впервые описанную в 1974 г. М. Ellenberg [12] форму диабетической симптомной невропатии, сочетающуюся с кахексией [17]. В 1983 г. А.Г. Archeg и соавт. [6] опубликовали результаты наблюдения 9 случаев тяжелой острой болевой невропатии с преимущественно жгучими болями в ногах, гипералгезией и аллодинией и существенной потерей массы тела — в среднем на 12,6 кг, или 16,5%. Все больные были мужского пола со 2-м типом СД, однако в дальнейшем аналогичная клиническая картина была выявлена у девочек с 1-м типом СД и анорексией [11]. Легкий сенсорный дефицит относился, как правило, к поверхностной чувствительности, а вибрационная чувствительность не страдала. Изменения силы и функции мышц отсутствовали. Заболевание имело монофазное течение, длилось до 10 мес, но чаще регрессировало в течение полугода, на протяжении 6 лет наблюдения рецидивов не было [12]. Вопрос о принадлежности этой формы к ДПН остается открытым: заболевание рассматривается как самостоятельное или как один из вариантов ДПН [18]. Частота острой болевой невропатии среди больных СД не превышает 1%, что делает необходимым тщательный анализ каждого случая.

**Больная М.**, 60 лет, поступила в эндокринологическое отделение с жалобами на колющие и жгучие острые боли в стопах и голенях по типу «гольфов», в меньшей степени в бедрах; сжимающие, ноющие боли в стопах по типу «носков»; жгучие и крутящие боли в паховой области и по поверхности живота до подреберий, ноющие боли в позвоночнике, «ползание мурашек» и «покалывание иголками» в стопах, «чувство хождения по гальке», зуд в стопах, периодические судороги в мышцах стоп и голеней, слабость в ногах. Больную также беспокоили снижение массы тела на 15 кг за последние 2 года, умеренная сухость во рту, сильное головокружение при подъеме с постели, эпизоды тошноты и рвоты съеденной пищей, запоры до 3 дней, общая слабость, раздражительность.

Из анамнеза известно, что в 1998 г. у больной развился СД 2-го типа. В течение 1998—2003 гг. больная не соблюдала диету, уровень сахара крови не контролировала. В сентябре 2003 г. после стрессовой ситуации сахар крови повысился до 15 ммоль/л. Был назначен прием манинила в дозе 1,75 мг 3 раза в день. Уровень гликемии натощак колебался от 12 до 15 ммоль/л. Через 1 мес самостоятельно отменила прием манинила. В течение 3 лет отмечала слабые боли сжимающего и колющего характера в дистальных отделах ног. С сентября 2003 г. болевой синдром стал нарастать (3 балла по ВАШ) и был представлен в основном дистальными сжимающими болями. Был поставлен диагноз ДПН и проведен внутривенный курс лечения  $\alpha$ -липовой кислотой (Берлитион) в дозе 600 мг (14 вливаний) с последующим приемом в течение 1 мес таблеток  $\alpha$ -липовой кислоты (600 мг однократно утром), который не дал эффекта. За 3 мес до госпитализации появились интенсивные жгучие боли (7–8 баллов по ВАШ), нарушающие сон, сопровождающиеся «беспокойством ног». За 2 мес до госпитализации

усилились интенсивные стреляющие боли (9 баллов по ВАШ) и сжимающие боли (8 баллов по ВАШ). Одновременно появились боли в области живота, пояснице, паховой области. Болевой синдром преобладал в вечернее и ночное время. В этот же период появилась слабость в ногах, как в проксимальных, так и в дистальных отделах, но больше в проксимальных, значительно более выраженная справа. В связи с сильными болями больной амбулаторно был назначен амитриптилин в дозе 75 мг (по 25 мг 3 раза в день), что уменьшило боли лишь незначительно (7–8 баллов по ВАШ).

**Соматический статус:** рост 163 см, масса тела 47 кг (2 года назад — 62 кг). Кожные покровы бледные, сухие, тургор снижен. Видимые слизистые оболочки бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление лежа — 130/90 мм рт. ст., сидя — 100/70 мм рт. ст., стоя — 80/60 мм рт. ст. Тоны сердца достаточной звучности, ритм синусовый, 86–98 уд/мин, границы сердца не изменены. Печень у края реберной дуги. Пальпация живота безболезненна. Пульсация на периферических артериях сохранена, вены визуально не изменены, периферических отеков нет.

**Неврологический статус:** черепная иннервация без патологии. Сила мышц лица и рук не изменена — 5 баллов. Объем движений в ногах не изменен. Сила сгибателей бедра (справа — 2 балла, слева — 3 балла), сгибателей, разгибателей голени (справа — 3 балла, слева — 4 балла), тыльное сгибание стопы (справа, слева — 3 балла), подошвенное сгибание стопы (справа, слева — 4 балла). Больная не может самостоятельно подняться из положения на корточках, с затруднением встает со стула, на носки встает, на пятки встать не может. Атрофия мышц бедер и голеней, больше справа (объем бедра справа — 34 см, слева — 36 см, объем голени справа — 28 см, слева — 29 см), атрофия межкостных мышц стоп. Все рефлексы с рук вызываются, снижены. Коленные рефлексы резко снижены с двух сторон, ахилловы рефлексы не вызываются. Вибрационная чувствительность по градуированному камертону (126 Гц) на первой фаланге большого пальца стопы — 4 балла, на лодыжке — 5 баллов с двух сторон, на первой фаланге указательного пальца кисти — 6,5 балла с двух сторон. Температурная чувствительность по оценке с помощью инструмента Тиотерм снижена на большом пальце стопы и тыле стоп и не изменена на кистях. Тактильная чувствительность и мышечно-суставное чувство в ногах и руках не нарушены. Болевая гипестезия с уровня T<sub>VIII</sub> по L<sub>III</sub>, легко выраженная статическая гипералгезия (на тупое надавливание) и сильно выраженная динамическая гипералгезия (на укол иглой) с уровня колена до пальцев стоп с двух сторон. Умеренная аллодиния на прикосновение ваткой по поверхности живота, бедер, голеней и стоп.

Общий анализ крови и мочи без патологии. HbA<sub>1c</sub> — 13,1%. Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК) — норма. Билирубин, креатинин, мочевины, общий белок и белковые фракции, холестерин, электролиты — норма. Обследование у окулиста — начальная катаракта, данных относительно наличия диабетической ретинопатии нет. Эндоскопия желудка — поверхностный гастрит. При изотопном исследовании — задержка эвакуации пищи из желудка. На рентгенограмме грудного и поясничного отдела позвоночника умеренные явления остеохондроза, высота межпозвоночных дисков не изменена. Рентгенограмма легких — без патологии. Консультация гинеколога — без патологии. ЭКГ — электриче-

ская ось сердца (ЭОС) отклонена влево, блокада левой ветви пучка Гиса, умеренные изменения миокарда. Общая оценка выраженности болей по шкале ВАШ — 9 баллов. Депрессия по шкале Бека — 38 баллов, личностная тревожность — 58 баллов и реактивная тревожность — 54 балла по тесту Спилбергера. Качество ночного сна по анкете субъективных характеристик сна — 16 баллов (нарушено). Дневная сонливость по шкале Epworth — 4 балла (не изменена). При стимуляционной электромиографии: *n. peroneus dex.* — амплитуда М-ответа — 3,07 мВ ( $N > 3,0$  мВ), скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени — 36,0 м/с ( $N > 40$  м/с), резидуальная латенция (РЛ) — 6,5 мс ( $N < 3,0$  мс); *n. tibialis dex.* — амплитуда М-ответа — 3,88 мВ ( $N > 3,5$  мВ), СРВ на голени — 37,8 м/с ( $N > 40$  м/с), РЛ — 3,8 мс ( $N < 3,0$  мс); *n. medianus dex.* — амплитуда М-ответа — 6,46 мВ ( $N > 3,5$  мВ), СРВ на предплечье — 50,8 м/с ( $N > 50$  м/с), РЛ — 2,4 мс ( $N = 2,5$  мс). При стимуляции двигательных нервов не выявлены блоки проведения. При антидромной стимуляции чувствительных нервов: *n. suralis dex.* — амплитуда потенциала действия (ПД) — 3,0 мкВ ( $N > 6,0$  мкВ), СРВ — 36,9 м/с ( $N > 40$  м/с), *n. medianus dex. sens.* — амплитуда ПД — 4,6 мкВ ( $N > 10,0$  мкВ), СРВ — 48,0 м/с ( $N > 50$  м/с). Вызванные кожные симпатические ответы с рук и ног отсутствовали. При игольчатой ЭМГ: в дистальных и проксимальных мышцах рук и ног с правой стороны средняя длительность потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) увеличена только в мышцах ног, как проксимальных (*m. vastus lateralis*), так и дистальных (*m. extensor digitorum communis*). Во всех мышцах увеличена средняя и максимально регистрируемая амплитуда ПДЕ, гигантские потенциалы регистрируются в *m. vastus lateralis*. Число полифазных потенциалов значительно увеличено во всех мышцах (в *m. tibialis ant. dex.* — 100%). Значительное увеличение амплитуды и длительности ПДЕ (гигантские потенциалы) выявлено только в *m. vastus lat. dex.* Спонтанная активность мышечных волокон в виде потенциалов фибрилляций (ПФ) и положительных острых волн (ПОВ) средней выраженности, а также единичных потенциалов фасцикуляций (ПФЦ) выявлялась только в мышцах ног. В мышцах рук спонтанная активность отсутствовала. По типологии ПДЕ соответствуют невритическим. В ходе количественного сенсорного тестирования на аппарате CASE IV выявлено выраженное изменение состояния вегетативной иннервации сердца при оценке вариабельности сердечного ритма по интервалам R—R в покое и в пробе с глубоким дыханием. При оценке порога чувствительности сенсорных волокон обнаружены выраженные изменения толстых А-волокон (порог вибрационной чувствительности), тонких миелинизированных А-волокон (порог холодового восприятия) и тонких безмиелиновых С-волокон (порог жгучей боли). Таким образом, выявлено генерализованное поражение двигательных нервов с вовлечением относительно коротких проксимальных нервов, иннервирующих бедро, чувствительных волокон независимо от степени их миелинизации и автономных нервов, иннервирующих сердце и желудочно-кишечный тракт.

Больной поставлен диагноз: СД 2-го типа, тяжелое течение. Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия. Диабетическая лямбдосакральная радикулопатия (диабетическая амиотрофия). Диабетическая торакоабдоминальная радикулопатия. Автономная диабетическая невропатия (синдром ортостатической гипотонии).

Терапевтические мероприятия с самого начала были направлены на компенсацию СД и купирование болевого син-

дрома. Больной была назначена инсулинотерапия (актрапид — 4 ед перед завтраком, 6 ед перед обедом, 4 ед перед ужином; протафан НМ — 6 ед в 22.00). В течение 2 нед удалось добиться компенсации СД в течение 2 нед с уровнем гликемии натощак 7–10 ммоль/л. Для уменьшения болевого синдрома доза амитриптилина была увеличена до 150 мг/сут (25 мг — 50 мг — 75 мг), что привело в течение 5 дней к уменьшению болевого синдрома до 6 баллов по ВАШ. Однако в дальнейшем в связи с усугублением ортостатической гипотонии доза амитриптилина была снижена до 100 мг/сут (25 мг — 25 мг — 50 мг), при этом отсутствовало нарастание выраженности болевого синдрома. В связи с наличием существенного двигательного дефекта и торакоабдоминальной радикулопатии, а также на основании данных ЭМГ о наличии проксимальной невропатии больной через 7 дней был назначен курс терапии иммуноглобулином G (производства «Нижфарм») внутривенно капельно в дозе 50 мл (1-я инфузия), затем 150 мл (2-я инфузия) и 3 инфузии по 200 мл. На фоне терапии выраженность болевого синдрома снизилась до 2–3 баллов по ВАШ. В течение 1 мес возросла сила в мышцах ног (разгибатели бедра — до 4 баллов, разгибатели голени и стоп — до 4–5 баллов). Из положения на корточках подняться не может, встает со стула без затруднений, может стоять на пятках. Увеличился объем бедер (справа до 39 см, слева до 37 см) и голей (справа до 29,5 см, слева до 30 см). Рефлексы с рук стали нормальными, коленные рефлексы остались сниженными, появился левый ахиллов рефлекс. Уменьшилась тяжесть депрессии при оценке по шкале Бека — 21 балл, личностная и реактивная тревожность остались практически без изменения (57 и 52 балла соответственно). Отмечено улучшение качества ночного сна — 21 балл, дневная сонливость осталась в норме — 3 балла. Большая поправилась на 4,3 кг. Уменьшились ортостатические нарушения: АД лежа — 120/80 мм рт. ст., сидя — 110/80 мм рт. ст., стоя — 106/70 мм рт. ст. Существенного улучшения ЭМГ-показателей не произошло, хотя отмечена нормализация РЛ при стимуляции двигательных нервов ног. При игольчатой ЭМГ выявлено уменьшение числа полифазных потенциалов и выраженности спонтанной активности мышечных волокон в мышцах ног.

### Обсуждение

Больная была направлена в эндокринологическое отделение с диагнозом острой диабетической болевой полиневропатии с потерей массы тела. Формально для постановки диагноза этой формы острой болевой полиневропатии имелась необходимая симптоматика: 1) острое начало с преимущественно жгучими и стреляющими болями в дистальных отделах ног, усиливающимися в вечернее и ночное время; 2) значительная потеря массы тела — почти на 25%; 3) депрессия, характерная для этой группы больных; 4) о монофазности течения в острый период судить просто невозможно. Вместе с тем бросается в глаза несоответствие этого диагноза наблюдаемой у больной симптоматике. Эта форма болевой ДПН является сугубо сенсорной, при ней отсутствуют двигательные нарушения, тем более столь выраженные, как у данной больной. Кроме того, сенсорные феномены при острой болевой полиневропатии с потерей массы тела относятся прежде всего к так называемой позитивной невропатической симптоматике, т. е. к спонтанным болям. Сенсорный дефицит при этой форме может вообще не выявляться, если же он имеется, то минимален. Сухожильные рефлексы

снижаются крайне редко, а ЭМГ-изменения либо отсутствуют, либо минимальны [6]. Снижение массы тела — наиболее спорный атрибут данного варианта острой ДПН, поскольку похудание больных может быть проявлением декомпенсированного СД. Наша больная начала худеть задолго до появления острого болевого синдрома на фоне плохо контролируемого СД. В последнее время причиной потери массы тела могли быть и желудочно-кишечные нарушения, видимо, связанные с развитием автономной невропатии. Это относится и к импотенции у мужчин, страдающих данной формой болевой полиневропатии, так как другие указания на наличие у больных с такой формой патологии автономной невропатии не приводятся. Не менее сомнительно и включение депрессии в симптомокомплекс острой ДПН с потерей массы тела, поскольку она может быть вторичной по отношению к мучительному для больных болевому феномену.

В связи с этим более вероятна ассоциация болевого синдрома с обострением ДПН или развитием у больной радикулопатии (диабетическая амиотрофия), для которой также характерен болевой синдром. В литературе имеются описания случаев, когда у больных со стандартным течением дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии происходит значительное усиление болевого синдрома. Мы также наблюдали несколько случаев резкого усиления болей в дистальных отделах ног у больных, несколько лет наблюдавшихся по поводу ДПН, причем к имевшимся ноющим, стягивающим, изредка стреляющим болям, как правило, присоединялись интенсивные жгучие и стреляющие боли. Наличие ДПН у больной не вызывает сомнений; на что указывают: 1) позитивные симптомы полиневропатии в дистальных отделах; 2) неврологический сенсорный и двигательный дефицит в дистальных отделах; 3) выраженное поражение чувствительных и двигательных волокон периферических нервов в дистальных отделах ног и рук по данным ЭМГ и количественного сенсорного тестирования; 4) автономная полиневропатия, входящая в симптомокомплекс ДПН, проявляющаяся ортостатической гипотонией, постоянной тахикардией, нарушением функции желудочно-кишечного тракта и подтверждаемая нарушением variability сердечного ритма по данным количественного автономного тестирования. Таким образом, есть основания считать, что у больной на фоне некомпенсированного СД и ДПН имело место дополнительное острое поражение малых волокон, приведшее к трансформации и усилению болей. Мнение о том, что острые болевые невропатии с поражением малых волокон являются скорее стадией ДПН, чем самостоятельным заболеванием, высказывал Р. J. Dyck [11].

Вместе с тем у больной наблюдалась симптоматика, не соответствующая ДПН, а именно: локализация болевых ощущений, распределение двигательного дефекта и наличие преимущественно проксимальных амиотрофий. При прогрессировании ДПН мышечная слабость появляется в дистальных отделах нижних конечностей, и больной в первую очередь начинает с затруднением стоять и ходить на пятках. У нашей больной слабость практически одновременно возникала и в проксимальных, и в дистальных мышцах ног, а также в мышцах тазового пояса, причем слабость имела отчетливую асимметрию, что достаточно характерно для диабетической радикулопатии. В пользу последней свидетельствует также бо-

левой синдром в проксимальных отделах ног. Следует обратить внимание на то, что развитие выраженной диабетической невропатии у больной не сопровождалось одновременным формированием нефропатии и ретинопатии, что не характерно для стандартного развития поздних осложнений СД.

Поражение проксимальных мышц при СД впервые описано Л. Брунсом в 1890 г. При дальнейшем изучении этой формы диабетической патологии периферических нервов ее сначала рассматривали как мышечное поражение, что нашло отражение в названии «диабетическая амиотрофия» [13]. Затем стало ясно, что это вариант поражения периферических нервов, поэтому появились другие определения болезни — «проксимальная диабетическая невропатия» и «диабетическая невропатия бедренного нерва» [8]. В последние годы было установлено, что: 1) эта форма патологии не связана с ДПН; 2) она может развиваться и без СД; 3) результаты патоморфологических исследований указывали на ведущую роль воспалительных неспецифических васкулитов в ее развитии. В настоящее время наиболее широко используется название «диабетическая радикулопатия» (ДРПП) [18]. Болевой синдром, как правило, определяет начальный этап развития этого заболевания, и только потом, спустя недели и месяцы, появляется двигательный дефицит. Локализация болей достаточно стандартна — проксимальные отделы ноги (бедро), причем обычно боль латерализована. Боли могут распространяться вверх до уровня таза или вниз до голени. В отдельных случаях боли охватывают всю ногу [16]. Характер болей может быть разнообразным: от ноющих-ломящих до жгучих-стреляющих. В нашем случае особенностью болей было их широкое распространение от уровня подберья до пальцев стопы, но характеристика болей была различной. В области живота болевую преимущественно беспокоили стягивающие, ломящие боли, а с уровня таза — жгучие, стреляющие боли в сочетании со стягивающими, ломящими.

Боли в области грудной клетки и живота в сочетании с сенсорным дефицитом и иногда со слабостью мышц живота характерны для диабетической радикулопатии [7]. Следует отметить, что ДРПП может сочетаться с типичной диабетической радикулопатией [18]. Столь высокая локализация болевого синдрома у нашей больной может ассоциироваться с сочетанием этих двух форм ДПН. Принимая во внимание имеющиеся патоморфологические данные о наличии при ДРПП и диабетической радикулопатии васкулитов, нельзя исключить, что эти два состояния имеют единый механизм поражения периферической нервной системы, что делает понятным их возможное сочетание и сходство клинической картины.

Лечение острого болевого синдрома при диабетическом поражении периферических нервов является серьезной проблемой. Алгоритм лечения больных с хроническим болевым синдромом при ДПН заключается в проведении базовой (патогенетической) терапии, которая обычно дает отдаленный эффект (недели), в сочетании с применением препаратов, действующих на периферическом уровне, на уровне заднего рога и ЦНС (кетопрофен, антиконвульсанты, антидепрессанты и т. д.), которые могут дать быстрый эффект в течение нескольких дней [1]. Для патогенетической терапии используются антиоксиданты — препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты, танакан в комбинации с тиаминем [3, 5, 21]. При остром болевом синдроме на первый план

выступают противоболевые препараты, так как стандартные курсы патогенетической терапии не дают эффекта в короткие сроки и их способность активировать процессы регенерации нервных волокон при острых болевых синдромах у больных СД не является доказанной. Следует иметь в виду, что ДРПП и диабетическая радикулопатия, по мнению большинства авторов, имеют отличающиеся от ДПН механизмы развития [18]. В связи со сказанным тем более сомнительна целесообразность применения при этих формах острой болевой полиневропатии стандартных методов патогенетической терапии ДПН [4].

У рассматриваемой больной выраженность болевого синдрома существенно снизилась при назначении 150 мг amitriptилина. Известно, что во многих случаях острой болевой полиневропатии уменьшить боль удается только при использовании больших доз этого препарата — до 250–300 мг [4]. Основным его недостатком являются многочисленные побочные эффекты, лимитирующие его применение, особенно у пожилых больных. В нашем случае мы столкнулись с усугублением на фоне приема amitriptилина проявлений автономной полиневропатии — ортостатической гипотонии, что заставило уменьшить дозу препарата до 100 мг. Существенное улучшение состояния больной с ослаблением болей отмечено при проведении патогенетической терапии — назначении иммуноглобулина G. На фоне его использования уменьшились болевой синдром, сенсорный и двигательный дефицит. В литературе имеются сведения об эффективности препаратов, дей-

ствующих на иммунную систему, при ДРПП [2, 16]. Некоторую осторожность в выводах заставляет проявлять доза используемого препарата. Рекомендуется введение иммуноглобулина в дозе 0,4 г на 1 кг массы тела больного (при массе тела 60 кг доза должна быть 24 г) для одной инфузии, всего на курс 5 инфузий. Нашей больной вводилось явно недостаточное количество иммуноглобулина, поэтому нельзя исключить, что благоприятные изменения были связаны с естественным улучшением состояния больной в ходе течения заболевания или с влиянием компенсации СД. Вместе с тем известно, что продолжительность болевого синдрома при ДРПП обычно составляет до 10 мес. Двигательный дефицит восстанавливается в эти же сроки, но восстановление может быть неполным [8]. Таким образом, достаточно быстрое улучшение состояния больной в относительно небольшой срок от начала острого периода болезни позволяет предположить, что эффект был связан с проводимой терапией.

Анализ обсуждаемого клинического случая свидетельствует о сложности диагностики и лечения острых болевых полиневропатий, особенно при наличии комбинации различных вариантов поражения периферических нервов у больных СД. Проблема острых болевых форм ДПН остается во всех аспектах недостаточно изученной, поскольку необходимы дальнейшие исследования механизмов развития этой патологии, разработка критериев диагностики различных клинических форм и эффективных методов лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баринов А.Н. Клинические проявления, патогенез и лечение болевого синдрома при дистальной симметричной диабетической полиневропатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002;25 с.
2. Горбачева Ф.Е., Алексеева М.Е., Зиновьева О.Е. и др. Диабетическая амиотрофия: подходы к лечению. Неврол журн 1997;2:17–22.
3. Строков И.А., Ишунина А.М., Новосадова М.В. и др. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии и ретинопатии у больных с сахарным диабетом II типа: эффективность танакана. Неврол журн 2003;2:43–9.
4. Строков И.А., Пегасова О.М., Моргоева Ф.Э. Клиника и лечение болевых форм диабетической полиневропатии. Рос мед журн 2004;2:23–7.
5. Ametov A.S., Varinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with  $\alpha$ -lipoic acid. Diabetes Care 2003;26:770–6.
6. Archer A.G., Watkins P.J., Thomas P.K. et al. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983;46:491–9.
7. Bastron J.A., Thomas J.E. Diabetic polyradiculopathy: clinical and electromyographic findings in 105 patients. Mayo Clin Proc 1981;56:725–81.
8. Calverley J.R., Mulder D.W. Femoral neuropathy. Neurology 1981;10:963–70.
9. Caravati C. M. Insulin neuritis: a case report. Va Med Mon 1933;59:745–6.
10. Chan A.W., MacFarlain I.A., Bowsher D. Short term fluctuations in blood glucose concentrations do not alter pain perception in diabetic patients with and without painful peripheral neuropathy. Diabetes Res 1990;14:15–9.
11. Dyck J.B., Dyck P.J. Diabetic polyneuropathy. Diabetic Neuropathy. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1999;255–78.
12. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. Diabetes 1974;23:418–23.
13. Garland H. Diabetic amyotrophy. Br Med J 1955;2:1287–93.
14. Jordan W.R. Neuritic manifestations in diabetes mellitus. Arch Intern Med 1936;57:307–66.
15. Llewelyn J.G., Thomas P.K., Fonseca V. et al. Acute painful diabetic neuropathy precipitated by strict glycaemic control. Acta Neuropathol 1986;72:157–63.
16. Said G., Thomas P. K. Proximal diabetic neuropathy. Diabetic Neuropathy. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1999;474–80.
17. Steele J.M., Young R.J., Lloyd G.G. et al. Clinically apparent eating disorders in young diabetic women: associations with painful neuropathy and other complications. Br Med J 1987;294:859–66.
18. Taylor B.V., Dvck P.J. Classification of the diabetic neuropathis. Diabetic Neuropathy 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1999;407–14.
19. Tesefaye S., Malik R., Hums N. et al. Arterio-venous shunting and proliferation new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). Diabetologia 1996;39:329–35.
20. Watkins P.J. Pain and diabetic neuropathy. Br Med J 1984;288:168–9.
21. Ziegler D. Treatment of neuropathic pain. Textbook of Diabetic Neuropathy. New York: Thieme, 2003;211–24.

# КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: НЕВРАЛГИЯ ЯЗЫКОГЛОТОЧНОГО НЕРВА

И.В. Дамулин, О.Е. Ратбиль, Т.Е. Шмидт, А.Г. Левченко  
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

*В работе представлены описание и обсуждение клинического случая невралгии языкоглоточного нерва. Приведены данные о причинах возникновения, особенностях диагностики и лечения больных с этой патологией.*

**Ключевые слова:** невралгия языкоглоточного нерва, диагностика, лечение.

**Контакты:** Игорь Владимирович Дамулин [damulin@mma.ru](mailto:damulin@mma.ru)

## Glossopharyngeal neuralgia: a case report

I.V. Damulin, O.E. Ratbil', T.E. Shmidt, A.G. Levchenko  
I.M. Sechinov First Moscow State Medical University, Moscow

*The article presents a description and discussion of case of glossopharyngeal neuralgia. The data on causes, special aspects of diagnostic and treatment of patients with glossopharyngeal neuralgia are discussed.*

**Key words:** glossopharyngeal neuralgia, diagnostic, treatment.

**Contacts:** Igor' Vladimirovich Damulin [damulin@mma.ru](mailto:damulin@mma.ru)

Хроническая боль — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины, при этом от 30 до 60% больных страдают болями краниальной локализации. Проблема головных и лицевых болей мультидисциплинарна, поскольку пациенты этой группы обращаются к врачам разных специальностей — неврологам, стоматологам, отоларингологам, психиатрам, — и нередко безрезультатно. Это объясняется сложностью и недостаточной изученностью патогенеза, трудностями диагностики и лечения отдельных нозологических форм и синдромов, недостаточной информированностью практикующих врачей о проблеме болевых синдромов лица и полости рта нетригеминального происхождения.

Высокая персональная значимость лица в схеме тела человека определяет высокую частоту психогенных болей этой локализации. Нередко даже незначительно выраженные патологические процессы «обрастают» невротическими проявлениями, которые играют подчас решающую роль как в клинической картине, так и при подборе адекватной терапии.

Глоссофарингеальная невралгия как причина орорфациальных болей диагностируется в 10–15% случаев. Это связано в первую очередь с анатомическими особенностями языкоглоточного нерва, который является «истинным карликом» [9] в сравнении с лицевым, вестибулокохлеарным, блуждающим и подъязычным нервами. Даже при широком оперативном доступе языкоглоточный нерв не всегда визуализируется, что объясняется его малым размером и глубоким расположением в мягких тканях шеи. Глоссофарингеальная невралгия впервые была описана I. Weisenburg в 1910 г. под названием «tic douloureux». Автором был представлен пациент, имевший характерные для поражения этого нерва проявления — острые (ланцинирующие) боли, иррадиирующие в ухо и шею. Собственно диагноз был поставлен 6 лет спустя посмертно, когда на вскрытии была обнаружена опухоль мостомозжечкового угла, компримирующая тройничный и языкоглоточный нервы на всем протяжении.

Десять лет спустя, в 1920 г., A. Sicard и I. Robineau описали трех пациентов, предъявлявших жалобы на мучительные, стреляющие боли в субмандибулярной области, иррадиирующие в ухо и одноименную половину шеи. На фоне приема седативных препаратов их состояние оставалось без динамики; более того, один из пациентов высказывал суицидальные мысли. После хирургического вмешательства и рассечения языкоглоточного нерва через доступ на шее боли регрессировали у двух пациентов.

В 1921 г. W. Haggis ввел термин «глоссофарингеальная невралгия» и описал ее клиническую картину, характеризующуюся пароксизмами унилатеральной острой боли длительностью 1–3 с, распространяющейся в зоне иннервации языкоглоточного нерва и провоцируемой глотанием, разговором, зеванием. Чтобы облегчить прием пищи, больной наклонял голову в здоровую сторону. Приступы начинались, как правило, с корня языка и распространялись на горло, небную занавеску, ухо, иногда на угол нижней челюсти, висок и глаз.

Важную роль в клинической картине глоссофарингеальной невралгии играют триггерные точки [5]. Алгогенным может быть любой участок иннервации языкоглоточного нерва. Наиболее легко приступ возникает при прикосновении к корню языка или миндалине. Вне приступа можно выделить ряд симптомов, присущих пораженному языкоглоточному нерву [3, 14]: гипергезию к горькому (все вкусовые раздражения воспринимаются как горькие), болезненность впереди козелка, спазм глоточной мускулатуры при глотании, гипо- или гиперсаливацию, обмороки.

При обследовании больных с невралгией языкоглоточного нерва очаговая неврологическая симптоматика обычно не выявляется. Лишь у незначительной части пациентов отмечаются снижение глоточного рефлекса, ослабление подвижности мягкого неба, гипергезия к горькому в задней трети языка. Заболевание протекает с обострениями и ремиссиями, длительность которых может достигать 2–3 лет, но обычно не превышает 6–8 мес. Однако с развитием заболевания приступы, как правило, постепенно

учащаются, нарастает интенсивность болевого синдрома. В дальнейшем боли могут становиться постоянными, усиливаясь под влиянием различных факторов. У ряда пациентов в клинической картине могут появляться симптомы выпадения, соответствующие зоне иннервации языкоглоточного нерва. Эти признаки свидетельствуют об эволюции патологического процесса с развитием так называемой невропатической стадии невралгии языкоглоточного нерва, проявляющейся постоянными болями в корне языка, зеве, верхнем отделе глотки, ухе длительностью до нескольких часов. Необходимо отметить, что сходной клинической картиной может манифестировать ганглионит верхнего и каменистого узлов IX черепного нерва [4]. Диагноз ганглионита является несомненным в том случае, если в области зева и глотки появляются герпетические высыпания.

Глоссофарингеальную невралгию можно разделить на два типа в зависимости от характера распространения боли [11, 28]:

1) тимпанический тип, при котором боль иррадирует в область козелка, наружного слухового прохода (оталгия);

2) орофарингеальный тип, при котором боль локализуется в орофарингеальной области.

Такое распространение боли можно объяснить существованием барабанного нерва, который отходит от каменистого узла, расположенного в яремной ямке, проходит через сплетение Якобсона и направляется в барабанную полость, где распадается на конечные ветви и осуществляет чувствительную иннервацию среднего уха и евстахиевой трубы [33]. Эта классификация имеет важное значение при решении вопроса о хирургическом лечении (рассечении языкоглоточного нерва), которое может выполняться низким или высоким доступом [21, 33]. При низком доступе рассечение нерва производится дистальнее каменистого узла, в этом случае сплетение Якобсона остается интактным. При высоком доступе нерв рассекается в зоне выхода корешка из полости черепа. Если в клинической картине преобладают орофарингеальные симптомы, используют так называемый транстонзиллярный, или шейный, доступ. В случае выраженной оталгии прибегают к высокому шейному, или ретросигмоидному, доступу. Таким образом, оперативное вмешательство на задней черепной ямке является методом выбора [12, 29].

В ряде случаев в клинической картине может преобладать тупая продолжительная боль в любой из вышеуказанных областей, периодически усугубляющаяся пароксизмами острой стреляющей боли [10, 11]. Однако все эти клинические характеристики не влияют ни на результаты консервативной терапии, ни на прогноз в целом.

Существует форма глоссофарингеальной невралгии, которая может представлять серьезную угрозу для жизни больного. В 1921 г. W. Harris описал случай глоссофарингеальной невралгии, сопровождающейся пароксизмальной формой нестабильной сердечной аритмии (цит. по [6, 22]). Позже L. Ferrante предположил, что причиной вовлечения блуждающего нерва в патологический процесс при глоссофарингеальной невралгии является наличие механизма обратной связи между пораженным языкоглоточным нервом и вазомоторными центрами ствола, что приводит к усиленному вагусному ответу в виде гипотензии, аритмии, брадикардии вплоть до асистолии и синкопальных эпизодов (цит. по [6, 23]).

Подобного эффекта можно добиться при массаже каротидной зоны, который широко используется при лечении суправентрикулярной тахикардии. Y. Nishikawa и M. Suzuki [28] описали случай, подтверждающий концепцию L. Ferrante и верифицированный суточным холтеровским мониторингом пациентки 47 лет, предъявлявшей жалобы на острую, стреляющую боль длительностью до 5–10 с в левой субмандибулярной области в течение 2 лет. Помимо болей, пациентка обращала внимание на эпизоды внезапной слабости и ощущение «остановки» сердца, возникавшие до 4–5 раз в течение суток всегда после приступа боли. Проведенный 24-часовой холтеровский мониторинг выявил 10 эпизодов синусовой аритмии с урежением пульса до 48–52 уд/мин при средней частоте сердечных сокращений (ЧСС) 76 уд/мин.

Объяснить этиологию данных изменений сегодня не представляется возможным. По-видимому, имеет значение взаимодействие между языкоглоточным и блуждающим нервами, регуляторными центрами ствола и особенностями висцеральной чувствительности (раздражение п. depressor, идущего в составе IX пары) [31, 32]. Другим объяснением подобной клинической картины может быть наличие аномально расположенных волокон, соединяющих языкоглоточный и блуждающий нервы в области ганглия, или связей nucleus tractus solitarius с nucleus ambiguus. Необходимо отметить, что лечение при кардиоваскулярных проявлениях глоссофарингеальной невралгии стандартными кардиологическими методами, такими как применение антиаритмических средств или искусственного водителя ритма, неэффективно.

Интраоперационно у пациентки, описание которой привели Y. Nishikawa и M. Suzuki [28], была обнаружена задняя нижняя мозжечковая артерия, компримировавшая языкоглоточный и блуждающий нервы. После мобилизации сосудов и удаления измененного участка артерии суточный мониторинг не выявил каких-либо изменений сердечного ритма. Болевой синдром регрессировал.

Болевые тики глоточной мускулатуры как вариант невралгии языкоглоточного нерва являются крайне редким клиническим вариантом [18, 25]. В частности, в литературе приводится описание невралгии верхнегортанного нерва, проявлявшейся прерывистыми стреляющими болями в течение нескольких секунд или минут в области гортани в верхней части щитовидной железы. Боли односторонние, провоцируются глотанием, разговором. Они также могут иррадиировать вдоль нижней челюсти в ухо. Имеется, как правило, триггерная точка на боковой поверхности шеи, немного выше щитовидного хряща. Приступы в ряде случаев сопровождаются кашлем, чиханьем, слезотечением. Со временем глоточный рефлекс снижается или исчезает. Пораженная половина гортани оказывается неподвижной, может появиться сужение голосовой щели. Перерезка нерва обычно приводит к регрессу симптоматики [13, 18, 26].

Невралгия языкоглоточного нерва встречается в среднем в 5 раз реже, чем невралгия тройничного нерва. Клиническая картина и основные принципы лечения этих двух форм имеют много общего. Однако невралгию языкоглоточного нерва принято считать более тяжелым расстройством [28, 30].

В настоящее время большинство случаев глоссофарингеальной невралгии трактуются как идиопатические, что не всегда соответствует действительности, а связано в

большей степени с недостаточными диагностическими возможностями КТ, МРТ и интракраниальной ангиографии [19, 20]. В то же время хорошие результаты оперативных вмешательств, прежде всего микроваскулярной декомпрессии (МВД), свидетельствуют о том, что сосудистая компрессия является достаточно частой причиной — по данным ряда авторов, до 35–45% случаев идиопатической глоссофарингеальной невралгии [28, 29]. В этой ситуации нерв компримируется за счет задней нижней мозжечковой артерии в зоне выхода корешка из полости черепа. Возможно также, что подобный механизм может приводить к компрессии корешка блуждающего нерва.

Приведенные анатомические предпосылки обуславливают состояние так называемой гипервозбудимости, которую в настоящее время принято рассматривать как основную причину тригеминальной невралгии, гемифасциального спазма, спастической дисфонии [16, 17, 24].

Визуализировать такого рода изменения с использованием современных методов лучевой диагностики не всегда возможно из-за недостаточной разрешающей способности этих методов. Методом выбора в этом случае является открытый хирургический доступ через заднюю черепную ямку [30, 32].

Следующей по значимости причиной невралгии языкоглоточного нерва является синдром Eagle (stylgia), связанный с аномалией шиловидного отростка [2]. В клинической практике необходимо учитывать положение и размеры шиловидного отростка. Нормальный шиловидный отросток не длиннее 2,5–3 см, в нем выделяют 4 части: проксимальную, в виде чаши — барабанно-язычную; стилетную — шилоязычную; связочную — керато-язычную и место у самого рога подъязычной кости — подъязычную. От отростка начинаются три мышцы: m. stylopharyngeus, m. styloglossus, m. stylohyoideus и две связки: l. stylomandibulare и к малому рогу подъязычной кости — l. stylohyoideus [3, 4].

Обызвествление шилоподъязычной связки обуславливает удлинненный шиловидный отросток. Он может достигать 7,5 см, иногда больше. В этом случае клиническая картина полностью соответствует проявлениям глоссофарингеальной невралгии [2]. Заболевание чаще развивается у мужчин старше 30 лет. Иногда клинические симптомы появляются после тонзиллэктомии вследствие раздражения рецепторов VII, IX, X пар черепных нервов. Наблюдаются саднение, ощущение инородного тела в горле, тупая боль, отдающая в ухо, особенно при глотании, разговоре. При травматизации языкоглоточного нерва развиваются довольно типичные невралгические пароксизмы. Как правило, подобная аномалия сопровождается дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, а в ряде случаев может осложниться повреждением наружной или внутренней сонной артерии. В случае вовлечения наружной сонной артерии (каротидиния) острая боль из зоны глотки или за углом нижней челюсти распространяется по лицу вверх до глаза, при травматизации внутренней сонной артерии боль распространяется от глазницы до затылка [2, 3].

Значительно более редкой причиной глоссофарингеальной невралгии является так называемый адгезивный арахноидит [14]. В литературе приводится описание пациента 69 лет, обратившегося с жалобами на стреляющие боли при глотании, иррадиирующие в ухо и правое ретроаурикулярное пространство. Указанные жалобы

беспокоили пациента в течение 3 лет. Он получал карбамазепин в дозе 1200 мг/сут без эффекта. Дефицит массы тела при росте 182 см составлял около 20 кг. При осмотре очаговая неврологическая симптоматика не была выявлена. В ходе МРТ головного мозга (в том числе правого понтомедулярного соединения) и шейного отдела позвоночника органическая патология не обнаружена. Учитывая отсутствие эффекта консервативной терапии, было высказано предположение о наличии компрессии языкоглоточного нерва и проведено оперативное вмешательство. Интраоперационно был обнаружен комплекс языкоглоточного и блуждающего нервов, окруженный плотной арахноидальной оболочкой в области церебромедулярной цистерны. После рассечения по периферии арахноидальной оболочки не выявлено признаков микроваскулярной компрессии языкоглоточного нерва. Описанный случай не является эксклюзивным. По данным J.G. Rushton и соавт. [31], из 217 прооперированных пациентов у 22 были обнаружены признаки адгезивного арахноидита.

При определении возможной причины невралгии языкоглоточного нерва следует исключить вариант опухоли мостомозжечкового угла, на который приходится в среднем от 18 до 32% случаев глоссофарингеальной невралгии [26, 28]. Также крайне важно исключить поражение парафарингеального пространства: абсцесс, последствия тонзиллэктомии, карциному из парафарингеального пространства. Картину невралгии языкоглоточного нерва могут иметь назофарингеальная карцинома, карцинома глотки и наконец артериовенозная мальформация в задней черепной ямке [27]. Дифференциально-диагностическими признаками, характерными для идиопатической невралгии языкоглоточного нерва, являются острое начало, отсутствие указаний в анамнезе на поражение ЛОР-органов и заболевания полости рта и зубов, отсутствие очаговой неврологической симптоматики, выходящей за рамки поражения языкоглоточного нерва (в том числе мозжечковой), отсутствие признаков вовлечения тройничного нерва, соматическое благополучие.

Представленный нами случай иллюстрирует сложность постановки диагноза и подбора адекватной терапии при идиопатическом варианте языкоглоточной невралгии.

*Больной И., 64 лет, поступил в Клинику нервных болезней им. А. Я. Кожевникова в начале февраля 2003 г. с жалобами на интенсивные стреляющие боли в левом ухе, области левого угла нижней челюсти с иррадиацией в левую половину шеи. Появление боли провоцировалось каждым глотательным движением, разговором, наклоном головы влево. Боль усиливалась в положении лежа. Облегчение, со слов пациента, наступало при наклоне головы. Пациент также жаловался на плохой сон и похудание на 6 кг с момента начала заболевания.*

*Впервые боль возникла остро 3 мес назад, по поводу чего пациент обратился к оториноларингологу. Однако при осмотре данные, указывающие на патологию ЛОР-органов, не были получены. Для купирования болевых пароксизмов пациент принимал баралгин по 2–4 таблетки в день, анальгин, использовал лидокаин в форме спрея перед приемом пищи с незначительным положительным эффектом.*

*Из анамнеза жизни известно, что раннее развитие протекало без особенностей. Наследственный анамнез неотягощен. Образование среднее специальное. В течение*

последних 5 лет работает вахтером. Социально-бытовые условия удовлетворительные. Женат, имеет дочь, внука. Вредные привычки отрицает.

**Соматический статус:** состояние удовлетворительное, пациент астенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 17 в минуту. Артериальное давление — 140/80 мм рт. ст. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичны. Границы сердца перкуторно не изменены. Другие патологические изменения в соматическом статусе не выявлены.

**Неврологический статус:** сознание ясное, менингеальный синдром отсутствует. Обращает на себя внимание вынужденное положение головы с поворотом вправо и наклоном вниз. Зрачковые реакции сохранены. Глотание затруднено вследствие стреляющих болей в области левого уха и угла нижней челюсти слева. Имеются триггерные точки в области козелка левого уха, корня левой миндалины, внутренней поверхности левой щеки. Мягкое небо симметрично. Глоточный рефлекс живой. Объем движений в руках и ногах полный, сила достаточная во всех группах мышц. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, рефлексогенные зоны не расширены. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. При выполнении пробы Ромберга слегка покачивается. Асинергии Бабинского нет. Дисметрия и дисдиадохикинез отсутствуют. Поверхностная чувствительность сохранена. Мышечно-суставное чувство не нарушено. Вибрационная чувствительность снижена в ногах до 5 с. Тазовых нарушений нет. Когнитивные функции сохранены.

Пациент был осмотрен окулистом:  $VOD=0,4$ , корригируется  $0,3D=0,7$ ,  $VOS=0,5$ , корригируется  $0,3D=0,7$ . При исследовании глазного дна выявлена ангиопатия сетчатки. Начальная сенильная катаракта. При консультации оториноларинголога патологии ЛОР-органов не выявлено. При исследовании общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей, иммуноглобулинов крови, гормонов щитовидной железы, антител к тиреоглобулину, коагулограммы патологии не обнаружено. Реакция Вассермана отрицательная.  $HBsAg$ , антител к ВИЧ и вирусу гепатита С не обнаружено. ЭКГ: синусовый ритм, электрическая ось сердца отклонена влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, изменение миокарда предсердий, левого желудочка. КТ  $S_{I-VII}$ : на серии томограмм костных деструктивных изменений не выявлено. Определяются признаки остеохондроза  $S_{V-VII}$  в виде значительного неравномерного снижения высоты межпозвоночных дисков  $S_{V-VI}$ ,  $S_{VI-VII}$ , уплотнения замыкательных пластинок, «вакуум» феномена в дисках, передних спондилезных разрастаний, признаки артроза межпозвоночных сочленений I стадии. Данных, указывающих на компрессию позвоночного канала, не получено. КТ головного мозга: органические изменения головного мозга, костей основания черепа и свода черепа отсутствуют. При КТ шеи патологических изменений в тканях шеи не выявлено. На рентгенограммах краниовертебрального перехода зуб эпистрофия не выходит за линию Чемберлена. Для исключения артериовенозной мальформации в задней черепной ямке была проведена двусторонняя каротидная ангиография и вертебральная ангиография. Патологические изменения не обнаружены.

На основании полученных данных была диагностирована идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва.

Пациенту был назначен депакин в дозе 300 мг 3 раза в сутки, который он получал в течение 10 дней, и в связи с отсутствием эффекта препарат был отменен. В течение последующих 2 нед пациент получал финлепсин в дозе 300 мг 2 раза в сутки, амитриптилин 25 мг 3 раза в сутки, дифенин 0,117 мг 3 раза в сутки, клоназепам 2 мг 2 раза в сутки. Перед каждым приемом пищи было рекомендовано полоскание ротовой полости 5 мл 0,5% раствора новокаина. На фоне лечения отмечалась незначительная положительная динамика в виде уменьшения выраженности болевых пароксизмов при глотании, разговоре. Вместе с указанными препаратами был рекомендован габапентин в дозе 2400 мг/сут. В течение последующих 2 нед постепенно были отменены финлепсин, дифенин, клоназепам. Доза амитриптилина снижена до 12,5 мг 2 раза в сут. На фоне приема габапентина состояние пациента несколько улучшилось, при контрольном осмотре через 1 мес после выписки из стационара выявлено уменьшение интенсивности болевого синдрома. Со слов самого пациента, прием препарата в значительной степени облегчил процесс приема пищи. Однако на момент осмотра говорить о полном регрессе симптоматики было преждевременно.

Следует отметить, что при исключении симптоматического генеза невралгии языкоглоточного нерва используют консервативные методы терапии. Для купирования длительного болевого пароксизма прибегают к аппликации 10% раствора дикаина на корень языка и зев, что купирует боль в среднем на 6–7 ч [2]. В резистентных к подобной терапии случаях делают инъекции 1–2% раствора новокаина в корень языка [5].

Препаратом выбора при лечении невралгии языкоглоточного нерва является карбамазепин (финлепсин). Терапевтически адекватной считается доза от 600 до 1200 мг/сут, при отсутствии эффекта рекомендуется отменить препарат, так как дальнейшее наращивание дозы неэффективно [1, 2, 5]. Возможна комбинация карбамазепина с дифенином (0,05 г 2–3 раза в сутки). Карбонат лития (контемнол) рекомендуется назначать в дозе 500 мг/сут в течение 2 мес. Из психотропных средств применяют амитриптилин или другие антидепрессанты [7]. Одним из возможных терапевтических подходов является назначение следующей схемы: комбинация нейрорептиков активизирующего действия (эглонил по 50 мг 3 раза в сутки, сонапакс по 25 мг 3 раза в день) и антидепрессантов (пиразидол по 25 мг 2 раза в сутки, флуоксетин 20 мг однократно утром).

В последнее время обсуждается вопрос о введении в практику лечения глоссофарингеальной невралгии габапентина в максимально высоких дозах (до 3600 мг/сут) [34], который широко используется при лечении невралгии тройничного нерва и других болевых синдромов [15]. Столь высокие дозы целесообразно назначать при выраженном болевом синдроме. По данным литературы [15, 33], наиболее адекватной считается доза от 1800 до 2400 мг/сут. На сегодняшний день нет данных о терапевтически значимых побочных эффектах, возникающих при приеме габапентина. К сожалению, основными факторами, ограничивающими его широкое использование в повседневной практике терапии лицевых болей, являются высокая стоимость препарата и необходимость его приема длительными курсами.



## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Том I. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001;544–5.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс, 1999;193–4.
3. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы: Руководство для врачей. М.: Эйдос-Медиа, 2002;520–33.
4. Ерохина Л.Г. Лицевые боли. М.: Медицина, 1973;176 с.
5. Карлов В.А. Неврология лица. М.: Медицина, 1991;284 с.
6. Alpert J.N., Armbrust C.A., Akhavi M. et al. Glossopharyngeal neuralgia, asystole, and seizures. *Arch Neurol* 1977;34:233–5.
7. Attal N., Brasseur L., Parker F. et al. Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: a pilot study. *Eur Neurol* 1998;40:191–200.
8. Ayeni S. A., Ohata K., Tanaka K., Hakuba A. The microsurgical anatomy of the jugular foramen. *J Neurosurg* 1995;83:903–9.
9. Barker F.G., Janetta P.J., Bissonette D.J. et al. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *New Eng J Med* 1996;334:1072–5.
10. Brihaye J., Perier O., Smulders J., Franken L. Glossopharyngeal neuralgia caused by compression of the nerve by an atheromatous vertebral artery. *J Neurosurg* 1956;13:299–302.
11. Fraioli B., Esposito V., Ferrante L. et al. Microsurgical treatment of glossopharyngeal neuralgia: case report. *Neurosurgery* 1989;25:447–55.
12. Furuya Y., Riu H., Uemura K. et al. MRI of intracranial neurovascular compression. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:630–2.
13. Galena S.L., Raps E.C., Hurst R.W., Flamm E.S. Glossopharyngeal neuralgia from a posterior fossa arteriovenous malformation: resolution following embolization. *Neurology* 1993;43:503–5.
14. Gardner W.J. Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg* 1962;19:1854–5.
15. Garcia-Callejo F.J., Velert-Vila M.M., Tolamantes-Escriba F. et al. Clinical response of gabapentin for glossopharyngeal neuralgia. *Rev Neurol* 1999;28:380–4.
16. Hamlyn P.J., King T.T. Neurovascular compression in trigeminal neuralgia: a clinical and anatomical study. *J Neurosurg* 1992;76:948–54.
17. Hilton D.A., Love S., Gradidge T., Coakham H.B. Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. *Neurosurgery* 1994;35:299–303.
18. Homann R. M., Stiller R.A. Resolution of obstructive sleep apnea after microvascular brainstem decompression. *Chest* 1995;107:570–2.
19. Hosoya T., Watanabe N., Yamagushi K. et al. Three-dimensional MRI of neurovascular compression in patients with hemifacial spasm. *Neuroradiology* 1995;37:350–2.
20. Hutchins L.G., Hamsberger H.R., Jacobs J.M. Trigeminal neuralgia (tic douloureux): MR imaging assessment. *Radiology* 1990;175:837–41.
21. Janetta P.J. Observations on the etiology of trigeminal neuralgia. hemifacial spasm, acoustic nerve dysfunction and glossopharyngeal neuralgia: Denitive microsurgical treatment and results in 117 patients. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1977;20:145–55.
22. Keith W.S. Glossopharyngeal neuralgia. *Brain* 1932;55:64–8.
23. Kempe L.G., Smith D.R. Trigeminal neuralgia, facial spasm intermedius and glossopharyngeal neuralgia with persistent carotid basilar anastomosis. *J Neurosurg* 1969;31:445–51.
24. Kumon Y., Sakaki S., Kohno K. et al. Three-dimensional imaging for presentation of the causative vessels in patients with hemifacial spasm and trigeminal neuralgia. *Surg Neurol* 1997;47:834–41.
25. Laha R.K., Jannetta P.J. Glossopharyngeal neuralgia. *J Neurosurg* 1977;47:178–84.
26. Linskey M.E., Dong Ho H., Jannetta P.J. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia caused by vertebral-basilar compression. *J Neurosurg* 1994;81:1–9.
27. Majoie C.B., Hulsmans F.H. Trigeminal neuralgia: comparison of two MR imaging techniques in the demonstration of neurovascular contact. *Radiology* 1997;204:456–60.
28. Nishikawa Y., Suzuki M. Glossopharyngeal neuralgia. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;21:126–38.
29. Olds M.J., Woods C., Wineld J.A. Microvascular decompression in glossopharyngeal neuralgia. *Am J Otol* 1995;16:379–86.
30. Resnick D.K., Janetta P.J., Bissonnetie D. Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia. *Neurosurgery* 1995;36:326–30.
31. Rushton J.G., Stevens J.C., Miller R. Glossopharyngeal (vagoglossopharyngeal) neuralgia. A study of 217 cases. *Arch Neurol* 1981;38:505–11.
32. Sindou M., Mertens P. Microsurgical vascular decompression (MVD) in trigeminal and glosso-vago-pharyngeal neuralgias. A twenty year experience. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;58(Suppl):203–7.
33. Taha J.M., Tew J.M. Long-term results of surgical treatment of idiopathic neuralgias of the glossopharyngeal and vagal nerves. *Neurosurgery* 1995;36:168–70.
34. Valzania F., Strafella A.P., Nassetii S.A. et al. Gabapentin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurology* 1998;50:106–12.

# ВЗАИМОВЛИЯНИЕ БОЛИ И СНА

В.К. Решетняк

ФБГУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва

*В обзоре представлены современные данные о взаимосвязи острой и хронической боли и нарушений сна. Показана тесная взаимосвязь между этими патологическими процессами, имеющими определяющее значение для жизни человека. Приводятся многочисленные факты, свидетельствующие о том, что острая и хроническая боль значительно нарушает нормальное течение ночного сна, а нарушения сна самым существенным образом могут усугублять патологическое воздействие на хроническую боль. Рассмотрены также некоторые механизмы регуляции различной сенсорной афферентации во время сна.*

**Ключевые слова:** болевые синдромы, нарушение сна.

**Контакты:** Виталий Кузьмич Решетняк [vk46@yandex.ru](mailto:vk46@yandex.ru)

## Interconnection between pain and sleep

V.K. Reshetnyak

Institute of Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The survey reports a modern data about interconnection between pain and sleep disturbances. The close relationship between these two pathological processes that are essential for human life is demonstrated. The numerous facts showing that acute and chronic pain significantly disrupts normal nocturnal sleep and that sleep disturbances may contribute significantly to the pathological effects of chronic pain are described. Some of regulating mechanisms of different sensory afferentation during sleep are discussed.*

**Key words:** pain syndromes, sleep disturbances.

**Contacts:** Vitaliy Kuzmich Reshetnyak [vk46@yandex.ru](mailto:vk46@yandex.ru)

Хроническая боль является распространенной патологией и существенно влияет на работоспособность и качество жизни, что в свою очередь приводит к весьма значительным финансовым расходам на ее лечение или жизнеобеспечение людей, утративших трудоспособность из-за хронических болевых синдромов [12]. С жалобами на боль к неврологам в поликлиниках обращается около 40% больных [13]. Пациенты с такими жалобами приходят не только к неврологам, но и к врачам многих других специальностей. Например, в России распространенность боли в коленных и тазобедренных суставах среди взрослого населения достигает 35% [1]. Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах мира, свидетельствуют о том, что частота хронических болевых синдромов в США, странах Западной Европы и России составляет от 30 до 78,6% [7].

Наряду с медицинской существует и социально-экономическая проблема, связанная с хронической болью [5]. По данным ВОЗ, в мире отмечается неуклонная тенденция к увеличению численности пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами, и соответственно постоянно увеличиваются финансовые потери общества. Так, затраты на лечение острой и хронической боли в США в 90-е годы прошлого столетия составляли 30 и 60 млрд долл. соответственно [24], а в настоящее время только из-за хронической боли экономические потери достигают в этой стране 240 млрд долл. ежегодно [4]. При изучении патогенетических механизмов хронических болевых синдромов и разработке эффективных методов их лечения не всегда принимается во внимание такой важный фактор, как тесное взаимодействие и взаимовлияние хронической боли и нарушений сна.

Вместе с тем расстройства сна и связанные с этим проблемы затрагивают миллионы людей. В настоящее время насчитывается около 80 различных видов нарушений сна [11]. Они обусловлены влиянием целого ряда эндогенных и экзогенных факторов. Сон является достаточно тонким индикатором психологического состояния человека и его соматического и психического здоровья. Индивидуальные особенно-

сти человека, определенные психологические состояния при его многогранной деятельности, а также соматические заболевания и особенно хронические болевые синдромы могут провоцировать существенные нарушения сна. Нарушения сна в свою очередь вызывают психические расстройства: депрессию, тревогу, дисфории, ухудшение памяти, затруднения концентрации внимания и т. д. Это приводит к снижению работоспособности, повышению вероятности несчастных случаев, травм и возникновению или усугублению соматических заболеваний. В то же время считается доказанной тесная связь между частотой и выраженностью различных видов хронической боли и социально-психологическими факторами: уровнем образования, профессиональной деятельностью, уровнем личностной тревожности, депрессии и т. п. [3].

Многие вопросы, касающиеся значения сна в жизни человека, далеки от разрешения. Однако на сегодняшний день уже известно важное значение сна в модуляции настроения человека [28], регуляции нейроиммунных функций [47], регуляции метаболизма [86], консолидации памяти [87] и выполнении когнитивных комплексных задач, включающих исполнительные функции [90].

Сон представляет собой сложно организованный процесс, который регулируется деятельностью собственных автоколебательных систем, находящихся в сложном взаимодействии и способных к подстройке к колебательным процессам внешнего мира [6]. Практически у всех живых существ – от простейших до человека – состояние и функции систем организма ритмично изменяются. Эти изменения часто соответствуют суточному ритму, связанному с вращением Земли. Ранее считалось, что суточные ритмы человека и животных – пассивная реакция организма на периодические изменения окружающих условий. В настоящее время доказано, что эта ритмичность сохраняется даже в отсутствие всех внешних факторов. Период таких свободно текущих ритмов часто составляет меньше или больше 24 ч, что также доказывает их зависимость от эндогенных процессов, а не от внешних влияний. Природа этих эндогенных процессов пока не-

достаточно хорошо изучена; все они получили название «биологические часы». Поскольку эндогенные ритмы лишь приблизительно соответствуют суточному, их назвали циркадианными, т. е. околосуточными (circa — около, dies — день).

Свободно текущие циркадианные ритмы не заглушают в течение длительного времени, т. е. обладают свойствами самовозбуждающегося осциллятора. Обычно частота его колебаний синхронизирована с 24-часовым суточным циклом благодаря действию внешних сигналов — «вреязадателей» (чередование дня и ночи или влияние социальных факторов). У человека более 100 различных физиологических параметров циклически изменяются в период длительностью 24 ч. Наиболее выражен суточный цикл сон — бодрствование, поэтому многие функциональные изменения организма, обычно возникающие при наступлении сна (например, снижение температуры тела, частоты сердечных сокращений и дыхания и т. д.), считают причинно-связанными со сном.

В течение суточных циклов происходит изменение уровня многих гормонов, в частности кортизола, что может влиять на восприятие боли и регулировать циклы сна и бодрствования [32].

В современном обществе большую проблему представляет дефицит сна, связанный с образом жизни и графиком работы. Многие люди (студенты, занимающиеся ночью; люди, работающие по скользящему графику или только ночью; члены экипажей самолетов, страдающие от синдрома смены часовых поясов, и т. д.) не получают нужного для них количества и качества сна, необходимого для эффективной жизнедеятельности во время бодрствования.

Считается, что современные люди в результате появления электричества, радио, телевидения и других достижений цивилизации спят на 25% меньше, чем их предки 100 лет назад [62]. Продолжительность сна современного человека составляет в среднем 6,57 ч [39]. По данным других авторов, средняя продолжительность сна людей в возрасте 40–64 лет составляет 6,22 ч [48].

Нормальный сон состоит из двух принципиально различных фаз: медленного сна и быстрого сна. Фаза медленного сна (иногда ее называют медленноволновым сном, ортодоксальным, синхронизированным, дельта-сном) характеризуется замедленной ритмикой и высокоамплитудной дельта-активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), а также медленными движениями глаз. Фаза быстрого сна (парадоксальный сон, сон со сновидениями, активированный сон) характеризуется реакцией десинхронизации на ЭЭГ, быстрыми движениями глаз, гипотонией или атонией мышц. В мировой литературе достаточно давно принято называть фазу быстрого сна REM (rapid eye movement) sleep, а фазу медленного сна — NREM (Non-REM) sleep. В дальнейшем мы будем использовать именно эти общепринятые обозначения.

Процесс засыпания начинается с периода NREM-сна. Это состояние подразделяется на 4 стадии. Во время этих стадий происходит прогрессивное снижение активности мозга. 1-ю и 2-ю стадии NREM-сна относят к поверхностному сну, 3-ю и 4-ю стадии — к глубокому. Глубокие стадии сна (так называемый дельта-сон) играют важную роль в восстановлении физического состояния организма. Стадия REM-сна важна для нормализации психического состояния человека. Наибольшее снижение активности отмечается в 3-й и 4-й стадиях сна. Такую активность часто называют дельта-сном или глубоким сном. Во время этих стадий сна наиболее трудно разбудить спящего человека.

В норме наблюдается определенная последовательность смены стадий сна. После первых двух стадий поверхностного сна идут две стадии глубокого NREM-сна, а затем наступает стадия REM-сна. Структурой сна называется вся совокупность стадий сна, которые наблюдаются в течение ночи. Первым циклом сна считается совокупность стадий сна от начала 1-й стадии до окончания стадии REM-сна. На этом завершается первый цикл сна. Затем вновь начинается 1-я стадия, за ней следует 2-я и т. д. В течение сна в зависимости от его продолжительности может наблюдаться 4–6 таких циклов. Смена стадий и циклов называется структурой сна.

Клинические исследования, выполненные на пациентах с хроническими болевыми синдромами, показали, что интенсивность болевых ощущений при различных нозологических формах различается в зависимости от времени суток. Так, у большинства пациентов, страдающих мигренью, максимальная интенсивность боли возникает в ранние утренние часы [37]. Максимальная интенсивность боли отмечается также при так называемой утренней головной боли, приступах стенокардии [93], ревматоидном артрите [31]. Послеоперационная боль также максимально интенсивна в утренние часы. В исследовании, в котором пациентам предоставлялась возможность самим вводить себе раствор морфина для подавления послеоперационной боли, было установлено, что наибольшие дозы препарата пациенты использовали в период с 08:00 до 12:00 [29]. Аналогичные данные были получены у онкологических пациентов после гинекологических операций [19].

Максимальная боль при онкологических заболеваниях чаще наблюдается в полуденные часы [25, 55]. В это же время суток максимальную интенсивность боли, как правило, отмечают пациенты с повреждениями спинного мозга [17]. Наиболее сильные боли при родах также обычно возникают в середине дня [20]. В вечерние часы (после 18:00) максимальные болевые ощущения появляются у пациентов с билиарными коликами [77]. Головная боль напряжения также достигает максимума в вечерние часы [41]. Такая же динамика интенсивности боли отмечена у пациентов с темпоромандибулярной болью [33] и фибромиалгией [21].

В ночные часы болевые ощущения появляются редко, за исключением зубной, висцеральной и радикулярной боли. Эти виды боли могут приводить к пробуждению пациентов. Пробуждение может быть также вызвано головной болью, возникающей при неудобном положении спящего человека [58].

Это безусловно усредненные данные, и интенсивность того или иного вида боли не обязательно четко зависит от циркадианных ритмов. Интенсивность болевого ощущения может не только нарастать к середине или концу дня, но и иметь двух- или трехволновой характер в течение дня.

Хроническая боль может приводить к фрагментации сна и значительному снижению его длительности и эффективности. Общая продолжительность сна у здоровых людей разного возраста и пола составляет 6–9 ч. Продолжительность сна у пациентов, страдающих болевыми синдромами, бывает в среднем на 1 ч меньше. Согласно данным литературы, от 50 до 90% пациентов с болью в нижней части спины [18], фибромиалгией [14], орофациальной болью [78], ревматоидным артритом [63] жалуются на плохой сон, бессонницу, утреннюю усталость, плохое настроение. Нарушения сна проявляются в удлинении периода засыпания, увеличении длительности 1-й стадии сна, снижении качества сна, повышении частоты микропробуждений или

пробуждений во время сна. Отмечаются также учащение движений тела во время сна, появление альфа- и дельта-волн на ЭЭГ в стадиях глубокого сна и REM-стадии сна.

Наиболее характерными проявлениями нарушения сна являются увеличение частоты и продолжительности периодов ночных пробуждений и количества телодвижений, снижение длительности 3-й и 4-й стадий и REM-стадий сна и увеличение длительности 1-й и 2-й стадий [58, 63].

При этом не только снижается общая продолжительность сна, но и значительно изменяется архитектура сна и соответственно его эффективность. У пациентов с хронической болью, как правило, во время ночного сна наблюдается только 3 смены циклов REM- и NREM-сна, в то время как у здоровых людей — 4–6 таких циклов [70]. В результате этих нарушений пациенты с хронической болью жалуются на сильную дневную усталость, которая обусловлена прежде всего недостаточной продолжительностью 3-й и 4-й стадий сна. Возникающий феномен дневной усталости в свою очередь влияет на изменение болевой чувствительности.

У пациентов с острой болью отмечаются аналогичные нарушения сна. В ходе полисомнографических исследований было показано, что в течение нескольких ночей после хирургических операций уменьшается общая продолжительность ночного сна, увеличивается частота пробуждений и микропробуждений. Значительно укорачиваются или отсутствуют REM-стадии, также сокращаются 3-я и 4-я стадии. Уменьшение длительности 3-й и 4-й стадий может сопровождаться увеличением продолжительности 1-й и 2-й стадий [74, 79]. Поскольку боль приводит к укорочению общего времени сна, повышению частоты микропробуждений и пробуждений и изменяет архитектуру сна, такие пациенты жалуются на постоянную сонливость, усталость, плохое настроение [74, 79, 83]. Нарушению сна у хирургических пациентов способствуют также стресс, чувство тревоги, депрессия, непривычная больничная обстановка и т. д. Нормальный сон обычно восстанавливается через 1 нед после хирургической операции [38]. Аналогичные нарушения сна отмечаются при наличии острой боли у пациентов с травмой, инфарктом миокарда, инсультом [38, 75].

У женщин чаще, чем у мужчин, развиваются хронические болевые синдромы, и это различие с возрастом значительно увеличивается. Соответственно частота нарушений сна у пожилых женщин выше, чем у мужчин [69]. Более высокая частота таких нарушений у женщин объясняется рядом причин, связанных не только с хронической болью [15].

Дефицит сна обостряет восприятие боли. В экспериментах на крысах было установлено, что депривация REM-сна в течение 4 сут приводит к достоверному снижению ноцицептивных порогов реакции tail-flick при электрической стимуляции. Авторы отметили достаточно продолжительное снижение этих порогов (в течение 96 ч) после окончания депривации [46]. При использовании другого метода болевой стимуляции (ноцицептивное раздражение путем дозированного давления на лапу животного) депривация REM-сна в течение 3 сут вызывала снижение порогов продолжительностью 48 ч. В период восстановления отмечается даже тенденция к незначительному повышению порогов по сравнению с контролем [72]. Эти же авторы в дальнейшем показали, что депривация REM-сна на протяжении 3 сут приводила к снижению порогов термического, механического и электрического ноцицептивного раздражения и не изменяла ноцицептивные пороги при формалиновом тесте [73].

После депривации сна происходят биохимические сдвиги. В частности, достоверно увеличивается содержание общего белка, альбуминов и холестерина. Повышается уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Происходит активация симпатoadrenalовой системы: усиливается экскреция с мочой диоксифенилаланина (ДОФА), дофамина, норадреналина, адреналина, норметанефрина, метанефрина, гомованилиновой и ванилилминдальной кислот, серотонина и триптофана. Снижается содержание в крови  $\beta$ -эндорфина, соматотропного гормона и пролактина. Большинство этих показателей возвращается к норме после восстановительного ночного сна [2]. В экспериментах на животных специально была изучена связь между REM-сном и активностью опиоидергической системы. Для этого одной группе крыс в желудочки мозга вводили 250 мкг фосфорамидона (ингибитор энкефалиназы), другой группе также в желудочки мозга вводили 20 мкг морфина, а у третьей группы крыс вызывали стресс-аналгезию, заставляя их плавать в холодной воде (+5 °С) в течение 5 мин. Все три метода оказывали выраженное обезболивающее действие. После депривации REM-сна в течение 4 сут ни один из вышеупомянутых методов не вызывал аналгезию [88]. Эта же группа авторов показала, что анальгетический эффект фосфорамидона усиливается при внутрибрюшинном введении ингибитора моноаминоксидазы (МАО)-В депренила и при введении в желудочки мозга субстрата МАО-В  $\beta$ -фенилэтиламина. После депривации REM-сна в течение 4 сут аналгезии, как и в предыдущем исследовании, не возникло. На основании результатов этих работ авторы пришли к заключению, что депривация REM-сна препятствует развитию процессов антиноцицепции, осуществляемых опиоидергическими и моноаминергическими механизмами [89]. Вместе с тем недавно было установлено, что появление повышенной болевой чувствительности после депривации REM-сна не обусловлено изменением процессов связывания  $\mu$ -опиоидными рецепторами мозга [68].

Показано, что 8-часовая депривация сна у крыс вызывает снижение уровня экстраклеточного содержания серотонина во фронтальной коре и гиппокампе [23]. Эти структуры посылают нисходящие проекции к дорсальным и медиальным ядрам шва, непосредственно осуществляющим нисходящий тормозный контроль ноцицептивной афферентации. При депривации сна возрастает содержание в организме интерлейкина 1 (ИЛ1), интерферона (ИФН) и фактора некроза опухоли (ФНО) [76]. В другом исследовании [81] было обнаружено, что норадренергическая система и нейроиммунологические факторы (интерлейкины) могут принимать участие в модуляции болевой чувствительности при депривации сна.

Следует подчеркнуть, что депривация сна больше влияет на пороги, определяемые методом давления на лапу, по сравнению с другими методами ноцицептивного раздражения. Иными словами, депривация сна наиболее выражено усиливает мышечную боль. Это хорошо согласуется с данными о том, что мышечные ноцицепторы подвержены большему нисходящему антиноцицептивному влиянию, чем кожные ноцицепторы [43].

Таким образом, большинство экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что депривация REM-сна вызывает повышение болевой чувствительности и препятствует развитию аналгезии под действием эндогенных и экзогенных опиоидов. Усиление действия опиоидов моноаминами также предотвращается депривацией REM-сна.

Значительное изменение болевого восприятия при депривации REM-стадии сна было продемонстрировано не только у здоровых животных, но и у животных с моделированным хроническим болевым синдромом [16].

Повышение болевой чувствительности в результате депривации сна отмечается не только в экспериментальных исследованиях на животных, но имеет место и у людей. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что острая и хроническая депривация сна вызывает снижение болевых порогов на термические и механические раздражители [73, 80]. Депривация сна в течение нескольких дней может приводить не только к снижению толерантности к боли и болевых порогов при нанесении ноцицептивных раздражителей, но и к появлению спонтанной соматической боли и жалобам на плохое самочувствие даже у здоровых индивидуумов [44, 80].

После восстановления сна болевые пороги возвращаются к исходному уровню [53]. Примечательно, что депривация сна понижает пороги болевого восприятия в ответ на действие термических раздражителей и не влияет на пороги соматосенсорной чувствительности [54].

Как уже было сказано, недостаток сна может вызывать спонтанные болевые ощущения даже у здоровых добровольцев. Поэтому не удивительно, что недостаточная продолжительность сна существенно влияет на интенсивность болевых синдромов. Это было убедительно показано у больных с головной болью напряжения. В специально проведенном исследовании установлено, что интенсивность головной боли зависит от общей длительности тех или иных нарушений сна в течение ночи и от эффективности сна. Чем ниже эффективность сна, тем больше вероятность возникновения и интенсивность головной боли [42]. Аналогичные данные получены у пациентов с ревматоидным артритом. Была продемонстрирована прямая связь между утренней тугоподвижностью, болью в суставах и общим временем нарушений сна в течение ночи [35].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что депривация сна нарушает механизмы нисходящего тормозного контроля боли [84] и от качества сна существенно зависит восприятие боли [56].

Не менее важным для понимания взаимосвязи между качеством сна и восприятием боли является знание особенностей влияния сна на интенсивность восприятия боли. Согласно исследованиям, проведенным на животных и здоровых добровольцах, в противоположность депривации в различных стадиях сна нисходящий тормозный контроль боли может усиливаться.

Самые низкие пороги болевого восприятия, приводящего к пробуждению, наблюдаются во 2-й стадии сна по сравнению с 3-й и 4-й стадиями медленноволнового сна и со стадией быстрого REM-сна [45].

На кошках было показано, что при нанесении термального ноцицептивного раздражения порог реакции ниже в стадии REM-сна, чем в стадии медленного сна [52]. Это согласуется с данными о том, что в стадии глубокого сна и REM-сна наблюдается снижение спонтанной активности спиноретикулярных релейных клеток [85]. Повышение порога ноцицептивной реакции при нанесении термических стимулов на лапы и хвост в медленноволновой стадии сна по сравнению с бодрствованием было также установлено на крысах [64]. Снижение эффективности синаптической передачи ноцицептивных сигналов в ядрах тригеминального комплекса регистрируется и во время REM-сна [26]. Из при-

веденных данных следует, что активация спящего мозга в ответ на ноцицептивные раздражения снижена по сравнению с бодрствующим мозгом. Поскольку корковые области меньше активируются во время сна, чем в период бодрствования [91, 92], можно предположить, что контроль за входящими ноцицептивными сигналами происходит в стволе мозга, в мосту и медуллярной ретикулярной формации. Такой процесс может локализоваться ниже таламоторковой сети, которая играет важную роль в пробуждении и сознании.

Интересные данные были получены при изучении болевых раздражителей на микропробуждения. Микропробуждениями (arousals) называют реакции активации, которые, как правило, не ведут к пробуждению индивидуума, не влияют на общую продолжительность сна, но могут вызывать значительную фрагментацию сна, которая в свою очередь приводит к избыточной дневной сонливости. Микропробуждения считаются защитной реакцией. Процент микропробуждений при нанесении термических раздражений самый большой во 2-й стадии (50%). В стадиях глубокого сна и REM-стадии он составляет примерно 30 [59]. Показано, что ноцицептивные стимулы длительностью более 1 мин вызывают больший пробуждающий эффект в 3-й и 4-й стадиях REM-стадии по сравнению с короткими тепловыми (6–12 с) или электрическими (20 мс). Это свидетельствует о том, что спящий мозг, несмотря на способность снижать свою реактивность на сенсорные и короткие ноцицептивные раздражения, сохраняет возможность активироваться при стимулах, способных нанести повреждение организму. Так, внутримышечное введение гипертонического 5% солевого раствора чаще приводит к полному пробуждению, а не к преходящим микропробуждениям во всех стадиях сна. Во время REM-сна введение гипертонического раствора также вызывало смещение этой стадии в сторону более легких стадий сна. Примечательно, что внутримышечные ноцицептивные сигналы приводили к пробуждению при интенсивности 3 балла, а тепловые стимулы — 6 баллов (интенсивность болевых раздражений определялась у бодрствующих испытуемых по визуальной аналоговой шкале — ВАШ). Приведенные данные позволяют предположить, что спящий мозг обладает способностью дифференцировать характер ноцицептивных стимулов и их интенсивность.

Следует отметить, что, несмотря на полное пробуждение в ответ на ноцицептивную стимуляцию, испытуемый, как правило, не осознает, что причиной его пробуждения явилось болевое раздражение [22]. В специальном исследовании на большой группе добровольцев было установлено, что только в 12 случаях из 801 испытуемые запомнили факт своего пробуждения от болевого стимула во время ночного сна [59].

В ряде исследований было обнаружено, что такие защитные механизмы могут оставаться активными в 3-й и 4-й стадиях и REM-стадии. Нейроны ретикулярной формации, синего пятна и ядер шва играют важную роль не только в «бдительности» и сне [61], но и в модуляции болевой активности посредством нисходящих тормозных влияний на нейроны спинного мозга [49]. Оказалось, что субгруппы этих нейронов избирательно активируются в ответ на термическую ноцицептивную стимуляцию в стадиях глубокого сна и во время REM-сна [40]. Известно также, что активность опиоидергических и серотонинергических нисходящих путей во время сна усиливается [60, 82].

Исследования на людях и эксперименты на животных дают основание полагать, что регуляция сенсорной инфор-

мации, поступающей в различные области коры больших полушарий мозга во время сна, осуществляется на разных уровнях и в разных структурах, через которые проходят эти афферентные сигналы [65, 85]. При этом сигналы одной модальности могут подавляться, а другой модальности — усиливаться. Так, на кошках было показано, что прохождение сигналов, поступающих с механорецепторов шерсти, усиливается, а сигналы, возникающие при раздражении пульпы зуба, тормозятся [26]. Аналогичные данные были получены нами в соматосенсорных и орбито-фронтальных областях коры мозга кошек при введении морфина в ответ на неболевое раздражение кожи и ноцицептивную стимуляцию пульпы [9]. Отмечено, что у людей в 3-й и 4-й стадиях сна ЭЭГ микропробуждения значительно различаются при нанесении кожных, суставных и мышечных ноцицептивных раздражений [36]. Это свидетельствует о том, что сигналы, проходящие к таламусу и коре, вызывают микропробуждения или пробуждение в зависимости от природы раздражителей и степени их биологической значимости и опасности для организма. Продолжительная болевая стимуляция приводит к активации нейронов ствола мозга, ответственных за поддержание сна, и активирует восходящую систему микропробуждений.

Ощущение боли возникает в результате взаимодействия многих корковых и подкорковых структур мозга [10, 30]. В то же время отмечается значительное перекрытие между нейроматриком, участвующим в восприятии боли, и структурами, участвующими в процессах сна. Эти морфофункциональные перекрытия лежат в основе взаимодействия сна и боли. Соответственно боль может тормозить процессы, вызывающие сон, а сон может активно тормозить ноцицептивную афферентацию, избирательно модулировать (усилить или ослабить) другую сенсорную информацию. Например, во время сна зрительные и слуховые вызванные корковые ответы значительно возрастают по амплитуде, а их латентные периоды укорачиваются [50, 66, 71]. Следовательно, во время сна мозг сохраняет способность проводить зрительную и звуковую информацию. Причины, объясняющие, почему такое проведение остается активным, непонятны, но можно предположить, что это обусловлено защитными механизмами, сохраняющими единство организма. В противоположность этому, по данным некоторых авторов [67], во время сна или даже в стадии легкого NREM-сна [91] отмечается значительное подавление амплитуды соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) в ответ на ноцицептивную стимуляцию и увеличение их латентных периодов. Подавление отмечается в инселе, передней цингулярной коре, медиальной темпоральной области, являющейся частью лимбической системы [92]. Ранние компоненты ССВП в 1-й соматосенсорной области коры больших полушарий (С1) не изменяются во время сна, в отличие от периода бодрствования [92]. Этот феномен можно объяснить тем обстоятельством, что область С1 ответственна за дискриминационный компонент боли, а все остальные области коры большого мозга принимают участие в механизмах активации,стораживания и эмоционального восприятия боли [10]. Заметное снижение активности во 2-й

соматосенсорной области коры больших полушарий (СII) во время сна в ответ на ноцицептивное раздражение подтверждает мнение о том, что эта область отвечает за механизмыстораживания и избегания боли [10].

Таким образом, спящий мозг подавляет проведение ноцицептивной информации, но сохраняет возможность к пробуждению, если поступающие к нему зрительные, слуховые или ноцицептивные сигналы представляют опасность для организма.

Поскольку механизмы физиологической боли существенно отличаются от механизмов боли патологической, существенно различаются и механизмы влияния физиологической и патологической боли на механизмы нарушения процессов сна.

Известно, что 2/3 пациентов, страдающих от хронической боли, жалуются на плохое качество сна, однако до настоящего времени нет достаточно адекватных экспериментальных моделей для изучения влияния хронической боли на качество сна у человека [60]. С этой целью используются три экспериментальных модели. В частности, на кошках было показано, что подкожное введение 5% формалина в лапу вызывает в течение 1-х суток значительную задержку всех стадий сна, особенно REM-стадии и стадии глубокого сна (последняя соответствует 3-й и 4-й стадиям сна человека). Общая продолжительность сна у таких животных существенно увеличивается после 1-х суток, и полностью восстанавливаются стадия глубокого сна и REM-стадия [27]. Сходные результаты были получены на модели артрита у крыс, который вызывали введением в основание хвоста суспензии *Mycobacterium butyricum*. Через 2 дня после развития артрита отмечалось сокращение продолжительности всех фаз сна, особенно глубокого сна и REM-стадии. Эти экспериментальные данные согласуются с результатами клинических исследований у больных артритом [34]. На модели невропатической боли, вызываемой перевязкой седалищного нерва и приводящей к механической и термической аллодинии, а также к термической гипералгезии, у крыс на протяжении 5 мес наблюдения не было обнаружено отличий от контроля в отношении продолжительности бодрствования, REM-стадии, стадий легкого и глубокого сна [51]. В то же время в экспериментах на крысах, у которых нейрогенный болевой синдром создавали не перевязкой, а перерезкой седалищного нерва, было показано, что при развитии этого синдрома меняется архитектура сна и сокращается время бодрствования [8]. Результаты, полученные на животных с моделированной хронической болью, сходны с данными об изменениях сна у пациентов с хронической болью, но возможность такого сравнения (сопоставления) остается недостаточно очевидной.

Таким образом, представленные в обзоре данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между болью и сном. Возникновение боли приводит к фрагментации сна и значительному снижению его длительности и эффективности. В свою очередь нарушения сна существенно изменяют болевое восприятие и механизмы нисходящего тормозного контроля боли, во многом влияя на механизмы хронизации боли.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011;512 с.
2. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина, 1989;269 с.
3. Данилов А.Б. Биопсихосоциальная мо-

- дель и хроническая боль. Российский журнал боли 2010;1:3–7.
4. Диагностика и лечение боли. Под ред. Дж. Х. ван Роеен, Дж.А. Пэйс, М.И. Преодер. М.: БИНОМ, 2012;496 с.
5. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Хрониче-

- ский болевой синдром или боль как самостоятельная форма болезни. Патогенез 2003;1:34–42.
6. Моисеева Н.И. Саморегуляция процесса сна в условиях внезапного изменения временной среды. В кн.: Саморегуляция про-

- цесса сна. Л., 1997;129–37.
7. Павленко С.С., Денисов В.Н., Фомин Г.И. Организация медицинской помощи больным с хроническими болевыми синдромами. Новосибирск: ГП «Новосибирский полиграфкомбинат», 2002;221 с.
  8. Панкова Н.Б., Крупина В.Н., Графова В.С. и др. Изменение структуры дневного сна и спектральных показателей электрической активности головного мозга при развитии неврогенного болевого синдрома у крыс. *Боль* 2006;3(12):16–22.
  9. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Дуринян Р.А. Изменение биоэлектрической активности в орбито-фронтальной и соматосенсорной областях коры при электро-акупунктурном воздействии. *Бюл эксперим биол и мед* 1983;7:14–6.
  10. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. В кн.: Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции). Под ред. Б.Б. Мороза. М.: Медицина, 2001;354–89.
  11. Романов А.И., Решетняк В.К. Сон и его нарушения. М.: Слово, 2003;272 с.
  12. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестн РАМН* 2012;9:54–8.
  13. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль* 2008;3:24–32.
  14. Affleck G., Urrows S., Tennen H. et al. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996;68:633–68.
  15. Ancoli-Israel S. The impact and prevalence of chronic insomnia and other sleep disturbances associated with chronic illness. *Am J Manag Care* 2006;12:221–9.
  16. Andersen M.I., Silva A., Kavakami R., Tufik S. The effects of sleep deprivation and sleep recovery on pain thresholds of rats with chronic pain. *Sleep Sci* 2009;2:82–7.
  17. Anke A., Stenehjem A., Stanghelle J. Pain and quality of life within 2 years of spinal cord injury. *Paraplegia* 1995;33:555–9.
  18. Atkinson J.H., Ancoli-Israel S., Slater M.A. Subjective sleep disturbance in chronic back pain. *Clin J Pain* 1998;4:225–32.
  19. Auvil-Novak S., Novak R., Smolensky M., Morriss M. Temporal variation in the self-administration of morphine sulphate via patient-controlled analgesia in postoperative gynecologic cancer pain patients. *Annu Rev Chronopharmacol* 1990;7:253–6.
  20. Aya A., Viallis N., Mangin R. et al. Chronobiology of labor pain perception: an observational study. *Br J Anaesth* 2004;93:451–3.
  21. Bellamy N., Sothorn R., Campbell J. Aspects of diurnal rhythmicity in pain, stiffness and fatigue in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:379–89.
  22. Bentley A., Newton S., Zio C. Sensitivity of sleep stages to painful thermal stimuli. *J Sleep Res* 2003;12:143–7.
  23. Bjorvatn B., Grontli J., Hamre F. Effects of sleep deprivation on extracellular serotonin in hippocampus and frontal cortex of the rat. *Neuroscience* 2002;113:323–30.
  24. Bonica J.J. Introduction: Semantic, epidemiologic and educational issues. In: Pain and central nervous system disease: the central pain syndrome. K.L. Casey (ed.). NY: Raven Press, 1991;13–29.
  25. Bruera E., Macmillan K., Kuehn N., Miller M. Circadian distribution of extra doses of narcotic analgesia in patients with cancer pain: preliminary report. *Pain* 1992;49:311–4.
  26. Cairns B.E., Kiang N., McErlane S.A. et al. Eye movement-related modulation of trigeminal neuron activity during active sleep and wakefulness. *Brain Res* 2003;975(1–2):110–9.
  27. Carli G., Montesano A., Rapezzi S., Paluffi G. Differential effects of persistent nociceptive stimulation on sleep stages. *Pain* 1987;26:89–98.
  28. Cartwright R.D., Luten A., Young M. Role of REM sleep and dream affect in overnight mood regulation: a study of normal volunteers. *Psychiatry Res* 1998;8:8–11.
  29. Chassard D., Bruguerolle B. Chronobiology and anaesthesia. *Anesthesiology* 2004;100:413–27.
  30. Coghill R.C., McHaffie J.G., Yen Y.F. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003;100:8538–42.
  31. Cutolo M., Masi A. Circadian rhythms and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:115–29.
  32. Czeisler C., Buxton O., Khalsa S. The human circadian timing system and sleep-wake regulation. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. M. Kryger, T. Roth, W. Dement (eds). Philadelphia: Elsevier, 2005;375–94.
  33. Dao T.T.T., Lund J.P., Lavigne G.J. Comparison of pain and quality of life in bruxers and patients with myofascial pain of masticatory muscles. *Orofac Pain* 1994;6:350–6.
  34. Drewes A., Arendt-Nielsen L. Pain and sleep in medical diseases: interactions and treatment possibilities. *Sleep Res Online* 2001;4:67–76.
  35. Drewes A.M., Nielsen K.D., Hansen B. A longitudinal study of clinical symptoms and sleep parameters in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1287–9.
  36. Drewes A.M., Nielsen K.M., Arendt-Nielsen L. The effect of cutaneous and deep pain on the electroencephalogram during sleep – an experimental study. *Sleep* 1997;20:623–40.
  37. Fox A., Davis R. Migraine chronobiology. *Headache* 1998;38:436–41.
  38. Gabor J.Y., Cooper A.B., Hanly P.J. Sleep disruption in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:21–7.
  39. Omnibus sleep in America poll. The Gallup Organization 1998;1–70.
  40. Gao K., Mason P. Serotonergic raphe magnus cells that respond to noxious tail heat are not On or Off cells. *J Neurophysiol* 2000;84:1719–25.
  41. Gobel H., Cordes P. Circadian variation of pain sensitivity in pericranial musculature. *Headache* 1990;30:418–22.
  42. Goder R., Friege L., Fritzer G. Morning headaches in patients with sleep disorders: a systematic polysomnographic study. *Sleep Med* 2003;4:385–91.
  43. Graven-Nielsen T., Mense S. The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies. *Clin J Pain* 2001;17:2–10.
  44. Haack M., Mallington J.M. Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *Pain* 2005;119:56–64.
  45. Halasz P., Terzano M., Parrino L., Bodizs R. The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res* 2004;13:1–23.
  46. Hicks R.A., Coleman D.D., Ferrante F. et al. Pain thresholds in rats during recovery from REM sleep deprivation. *Percept Mot Skills* 1979;48:687–90.
  47. Irvin M., McClintick J., Costlov C. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J* 1996;10:643–53.
  48. Jean-Louis G., Kripke D.F., Ancoli-Israel S. et al. Sleep duration, illumination, and activity profiles in a representative sample: effects of gender and ethnicity. *Biol Psychiatry* 2000;47:921–7.
  49. Julius D., Basbaum A.I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413:203–10.
  50. Kakigi R., Naka D., Okusa T. Sensory perception during sleep in humans: a magnetoen-
  - cephalographic study. *Sleep Med* 2003;4:493–507.
  51. Kontinen V., Ahnaou A., Drinkenburg W., Meert T. Sleep and EEG patterns in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Physiol Behav* 2003;78:241–6.
  52. Kshatri A., Baghdoyan H., Lydic R. Cholinomimetics, but not morphine, increase antinociceptive behavior from pontine reticular regions regulating rapid-eye-movement sleep. *Sleep* 1998;21:677–85.
  53. Kundermann B., Kreig J.C., Schreiber W., Lautenbacher S. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manag* 2004;9:25–32.
  54. Kundermann B., Sernal J., Huber M.T. et al. Sleep deprivation affect thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med* 2004;66:32–7.
  55. Labrecque G., Navier M.-C. Biological rhythms in pain and its effects of opioid analgesics. *Pharmacol Ther* 1995;68:129–47.
  56. Lautenbacher S., Kundermann B., Krieg J.-C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 2006;10:356–69.
  57. Ohauon M.M. Relationship between painful condition and insomnia. *J Psychiatr Res* 2005;39:151–9.
  58. Lavigne G., McMillan D., Zucconi M. Pain and sleep. In: M.H. Kruger, T. Roth, W.C. Dement (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;1246–55.
  59. Lavigne G., Zucconi M., Castronovo C. Sleep arousal response to experimental thermal stimulation during sleep in human subjects free of pain and sleep problems. *Pain* 2000;84:283–90.
  60. Lavigne G., Brousseau M., Kato T. et al. Experimental pain perception remains equally active over all sleep stages. *Pain* 2004;110(3):646–55.
  61. Leung C.G., Mason P. Physiological properties of medullary raphe neurons during sleep and waking. *J Neurophysiol* 1999;81:584–95.
  62. Mahowald M. Assessing excessive daytime sleepiness: a complaint to be taken seriously. *Sleep Med Alert* 1999;43:1–4.
  63. Mahowald M.L., Mahowald M.S. Nighttime sleep and daytime functioning (sleepiness and fatigue) in well-defined chronic rheumatic diseases. *Sleep Med* 2000;1:179–93.
  64. Mason P., Escobedo I., Burgin C. Nociceptive responsiveness during slow-wave sleep and waking in the rat. *Sleep* 2002;24:32–8.
  65. Mignot E., Taheri S., Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci* 2002;5:1071–5.
  66. Naka D., Kakigi R., Hoshiama M. Structure of the auditory evoked magnetic fields during sleep. *Neuroscience* 1999;93:573–83.
  67. Nakano S., Tsuji S., Matsunaga K., Murai Y. Effects of sleep stage on somatosensory evoked potentials by median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:385–9.
  68. Nascimento D.C., Andersen M.I., Hapolide D.C. et al. Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors. *Behav Brain Res* 2007;178:216–20.
  69. Ohayon M.M. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *J Psychiatr Res* 2005;39:151–9.
  70. Okura K., Rompre S., Manzini C. Sleep duration and quality in chronic pain patients in comparison to the sleep of fibromyalgia, insomnia, RLS and control subjects. *Sleep* 2004;27(Suppl):329.
  71. Okusa T., Kakigi R. Structure of visual evoked magnetic field during sleep in humans. *Neurosci Lett* 2002;328:113–6.
  72. Onen S.H., Alloui A., Echaliier A., Dubray C. Vocalization thresholds related to noxious paw

pressure are decreased by paradoxical sleep deprivation and increased after sleep recovery in rat. *Neurosci Lett* 2000;291:25–8.

73. Onen S.H., Alloui A., Gross A. et al. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 2001;10:35–42.

74. Onen S.H., Onen F., Courpron P., Dubray C. How and analgesics disturb sleep. *Clin J Pain* 2005;21:422–31.

75. Redeker N.S. Sleep in acute care settings: an integrative review. *J Nurs Scholarsh* 2000;32:31–8.

76. Renegar K.B., Crouse D., Floud R.A., Kruger J. Progression of influenza viral infection through the murine respiratory tract: The protective role of sleep deprivation. *Sleep* 2000;23:859–63.

77. Rigas B., Torosis J., McDougal C. et al. The circadian rhythm of biliary colic. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:409–14.

78. Riley III J.L., Benson M.B., Gremillion H.A. et al. Sleep disturbances in orofacial pain patients: pain-related or emotional distress? *J Craniomandib Pract* 2001;19:106–13.

79. Roehrs T., Roth T. Sleep and pain interaction of two vital functions. *Semin Neurol*

2005;25:106–16.

80. Roehrs T., Hyde M., Blaisdell B. et al. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep* 2006;29:145–51.

81. Rogers N.L., Szuba M.P., Staab J.P. et al. Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:295–307.

82. Sandrini G., Milanov I., Rossi B. Effects of sleep on spinal nociceptive reflex in humans. *Sleep* 2001;21:13–7.

83. Smith M.N., Haythornthwaite J.A. How do sleep disturbance and chronic pain interrelated? Insights from longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev* 2004;8:119–32.

84. Smith M.T., Kronfi T.R., Whang K.J. Effect of partial sleep deprivation on pain inhibition in healthy women. *Sleep* 2006;29(Suppl):A:150.

85. Soja P.G., Pang W., Taepavaraprak N., McErlane S.A. Spontaneous spike activity of spinoreticular tract neurons during sleep and wakefulness. *Sleep* 2001;24:18–25.

86. Spiegel K., Leproult R., van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–9.

87. Stickgold R., Hobson J.A., Fosse R., Fosse M. Sleep, learning and dreams: off-line memory

reprocessing. *Science* 2001;294:1052–7.

88. Ukponmawan O.E., Rupprehr J., Dzoljic M.R. REM sleep deprivation decreases the antinociceptive property of enkephalinase-inhibition, morphine and cold-water-swim. *Gen Pharmacol* 1984;15:255–8.

89. Ukponmawan O.E., Rupprehr J., Dzoljic M.R. An analgesic effect of enkephalinase inhibition is modulated by monoamine oxidase-B and REM sleep deprivations. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1986;33:376–9.

90. Van Dongen H.P., Maislin G., Mullington J.M., Dinges D.F. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effect on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003;26:117–26.

91. Wang X., Inui K., Qiu Y. Effect of sleep on pain-related somatosensory evoked potentials in humans. *Neurosci Res* 2003;45:53–7.

92. Wang X., Inui K., Qiu Y., Kakigi R. Cortical responses to noxious stimuli during sleep. *Neuroscience* 2004;128:177–86.

93. Willich S. European survey on circadian variation of angina pectoris (ESCVA): design and preliminary results. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:9–13.

## НЕКРОЛОГ

## Памяти Георгия Николаевича КРЫЖАНОВСКОГО

14 марта 2013 г. на 91-м году ушел из жизни выдающийся ученый, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, Почетный Президент Российского общества по изучению боли Георгий Николаевич Крыжановский.

Г.Н. Крыжановский родился 11 ноября 1922 г. в селе Прогнои Херсонской области. В 1944 г. он с отличием окончил Казахский медицинский институт (Алма-Ата) и ушел на фронт.

Мечтая заниматься наукой после Великой Отечественной войны, Г.Н. Крыжановский в 1946 г. поступает в аспирантуру в Институте общей и экспериментальной патологии АМН СССР (впоследствии – Институт нормальной и патологической физиологии АМН СССР, Институт общей и патологической физиологии АМН СССР, в настоящее время – ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАН). С работой в этом институте была связана вся жизнь Георгия Николаевича. Он прошел путь от аспиранта до директора института, который возглавлял с 1983 по 2001 г.

Академик РАН Г.Н. Крыжановский в течение долгой и плодотворной научной жизни разработал теоретические основы деятельности нервной системы, создал фундаментальную теорию генераторных, детерминантных и системных механизмов нейропатологических синдромов, на основе которой под его руководством были разработаны многочисленные модели нейропатологических состояний (патологической боли, эпилепсии, паркинсонического синдрома, различных видов экспериментальных тревожно-депрессивных состояний и др.), что позволило выявить новые звенья патогенеза и разработать оригинальные подходы к комплексной патогенетической терапии этих расстройств.

Будучи в течение длительного времени Президентом Российского общества по изучению боли, Г.Н. Крыжановский внес неоценимый вклад в изучение закономерностей развития патологической боли и разработку подходов к ее комплексной патогенетической терапии. Им создана первая и единственная в стране лаборатория патофизиологии боли (в настоящее время – лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли). Под его не-



посредственным руководством было организовано и проведено 18 Всероссийских конференций с международным участием по теоретическим и клиническим проблемам боли.

Оригинальные исследования Георгия Николаевича удостоены Государственной премии СССР и высшей награды Российской академии медицинских наук – премии и медали Н.И. Пирогова. Г.Н. Крыжановский награжден рядом медалей зарубежных научных обществ. Его весомый вклад в науку отмечен орденами СССР – орденом Дружбы народов и орденом «Знак Почета».

Результаты исследований академика РАН Г.Н. Крыжановского отражены более чем в 800 печатных работах, в том числе почти в двух десятках монографий, имеющих непреходящую ценность для биомедицинской науки.

Георгий Николаевич всегда активно участвовал в научно-общественной работе. Он являлся членом редколлегий и редакционных советов в 6 научных журналах – «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», «Патогенез», «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», «Российский журнал боли», «Нейроиммунология», членом редакционного совета международного журнала «Pathophysiology».

Академик РАН Г.Н. Крыжановский создал действующую научную школу общей патологии и экспериментальной патофизиологии нервной системы, завоевавшую признание в России и за рубежом. Под его научным руководством защищено свыше 60 докторских и кандидатских диссертаций.

Неумолимая самоотверженная деятельность Георгия Николаевича Крыжановского, его смелость и решительность в науке и на общественном поприще – образец беззаветного служения Делу и Отечеству.

Его талант ученого, воспитателя и организатора снискал признание, уважение и любовь всех, кому посчастливилось общаться и работать с ним.

Светлая память об Ученом и Гражданине навсегда сохранится в сердцах тех, кто его знал.

*Российское общество по изучению боли*