

Межрегиональная общественная организация
«Российское общество по изучению боли»

«Российский журнал боли» —
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал
Выходит 4 раза в год
Основан в 2002 году

Журнал включен в Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ), Scopus

Издательство «Медиа Сфера»:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7(495) 482-4329
Факс: +7(495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238, Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»
Отдел рекламы: +7(495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: +7(495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7(495) 482-4329, +7(499) 248-5222
E-mail: afanasieva@mediasphera.ru
Зав. редакцией: Л.Н. Афанасьева

Оригинал-макет изготовлен

издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка: Ю.Б. Пашкова
Корректор: Д.П. Богданова

Решением президиума ВАК РФ журнал включен
в перечень периодических изданий,
рекомендованных для публикации работ
соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым способом
без предварительного письменного разрешения
издателя.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются.
За содержание рекламных публикаций
ответственность несет рекламодатель.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-4182
от 30 августа 2010 г.

Подписной индекс по каталогу «Почты России» — ПМ046
Формат 60×90 1/8; тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. 12. Заказ 000. Подписано в печать 00.00.2025
Отпечатано в типографии «WAYprint»

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Том 23

www.painrussia.ru

3'2025



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Кукушкин Михаил Львович (главный редактор) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Яхно Николай Николаевич (председатель редакционного совета) — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Абузарова Гузель Рафаиловна — д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) им. П.А. Герцена, Москва
Амелин Александр Витальевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
Ачкасов Евгений Евгеньевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Базалин Виктор Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета, вице-президент Российского общества по изучению боли, Ростов-на-Дону
Бахтале Максим Альбертович (ответственный секретарь) — к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Беляев Анатолий Федорович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины Владивостокского государственного медицинского университета, Владивосток
Бухассира Дидье (Didier Bouhassira) — профессор Центра изучения и лечения боли Университета Версаль Сен-Квентин, Франция
Вельтишев Дмитрий Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела стрессовых расстройств Московского НИИ психиатрии — филиал ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва
Давыдов Олег Сергеевич (ответственный секретарь) — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Древал Олег Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва
Евзиков Григорий Юльевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Ерменко Александр Анатольевич — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. отделением кардиореанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва
Загорюлько Олег Иванович — д.м.н., профессор, руководитель Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва
Иванова Галина Евгеньевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
Исагулян Эмиль Давидович — к.м.н., старший научный сотрудник группы функциональной нейрохирургии ФГАОУ Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва
Каракулова Юлия Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь
Каратеев Андрей Евгеньевич — д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Крупина Наталья Александровна — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии нервной системы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Курушина Ольга Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград
Моро Андре (Andre Mouraux), профессор Института нейронаук, Научная группа исследования боли, Брюссель, Бельгия
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Никола Владимир Владимирович — д.м.н., зав. отделением общей реанимации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва
Новиков Георгий Андреевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни», Москва
Овечкин Алексей Михайлович — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Перцов Сергей Сергеевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», заведующий кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
Плаки Леон (Leon Plaghki) — почетный профессор Католического Университета Лёвина, Лёвин, Бельгия
Рабинович Соломон Абрамович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой обезболивания в стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва
Рзаев Джамаль Афетович — д.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава РФ, Новосибирск
Романов Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор кафедры психиатрии и психосоматики ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Строков Игорь Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Хабиров Фарит Ахатович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертеброневрологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии, Казань
Чурюканов Максим Валерьевич (ответственный секретарь) — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», старший научный сотрудник Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», член Правления Европейской федерации боли EFIC, Москва
Экклестон Кристофер (Christopher Eccleston) — профессор, директор Центра изучения боли, Университет Бата, Великобритания

Издательство МЕДИА СФЕРА Москва • MEDIA SPHERA Publishing House Moscow

Russian Association for the Study of Pain
MEDIA SPHERA Publishing House

Russian Journal of Pain is quarterly
peer-reviewed journal. It was established in 2002
and is published by MEDIA SPHERA

Publishing House
Articles published in The Russian Journal of Pain
are indexed in the following international databases
of references and abstracts: Russian Science Citation
Index — RSCI, Scopus

MEDIA SPHERA Publishing House

Dmitrovskoe sh. 46/2, 4th Floor,
Moscow 127238, Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
Fax: +7 (495) 482 4312
E-mail: info@mediasphera.ru
Website: www.mediasphera.ru

Correspondence:

MEDIA SPHERA
P.O. Box 54, Moscow 127238, Russia
Advertising: +7 (495) 482 0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription: +7 (495) 482 5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office:

Dmitrovskoe sh. 46/2, 4th Floor,
Moscow 127238, Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
E-mail: afanasieva@mediasphera.ru
Managing editor: L.N. Afanasieva

The Russian Journal of Pain is on the official List
of leading peer-reviewed scientific journals and
publications produced in the Russian Federa-
tion and commended by the Ministry of Science
and Higher Education of the Russian Federation
for the publication of the primary results of disserta-
tion research for Candidate of Sciences and Doctor
of Sciences degrees.

Only manuscripts complying with the explicit
instructions to authors will be accepted for publica-
tion. In submitting an article to the Editorial Board,
authors agree to the journal's Terms of Service.
The instructions to authors and the Terms of Service
agreement can be viewed on the journal's website:
www.mediasphera.ru. Reproduction of part or all
of the contents or materials published in the Russian
Journal of Preventive Medicine in any form without
the written permission of MEDIA SPHERA Publi-
shing House is prohibited.

RUSSIAN JOURNAL OF PAIN

Vol. 23

www.painrussia.ru

3'2025



FUNDAMENTAL AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF THE RUSSIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN

EDITORIAL BOARD

- Mikhail L. Kukushkin** (Editor-in-Chief) — President of the Russian Society for Pain Study, PhD, Doctor of Medicine, Professor, Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Nikolay N. Yakhno** (Chairman of the Editorial Board) — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Research Department of Neurology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Honorary President of the Russian Society for Pain Study, Moscow, Russia
- Alexander V. Amelin** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Neurology of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, Head of the Laboratory of Neurophysiology and Pain Pharmacology of the A.V. Waldman Institute of Pharmacology, St. Petersburg, Russia
- Guzel R. Abuzarova** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Head of the Center for Palliative Care for Cancer Patients, Herzen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russia.
- Eygeniy E. Achkasov** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Department of Sport Medicine and Medical Rehabilitation I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
- Victor A. Balyazin** — PhD, Doctor of Medicine, professor, Chair of the Department of Neurology and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Vice-President of the Russian Society for the Study of Pain, Rostov-on-Don, Russia
- Maxim A. Bakhtadze (Executive Secretary)** — PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Professor Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Institute of Neurosciences and Technologies N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- Anatoly F. Belyaev** — PhD, Doctor of Medicine, professor, Pacific State Medical University, professor of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine, Vladivostok;
Primorsky Institute of Vertebrate Neurology and Manual Medicine, Director, Vladivostok, Russia
- Didier Bouhassira** — Professor, Center for the study and treatment of pain, the University of Versailles Saint-Quentin, Paris, France
- Dmitry Y. Veltyshev** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Stress Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of the Scientific Center for Mental Health, Moscow, Russia
- Oleg S. Davydov (Executive Secretary)** — Ph.D, Leading Researcher of the Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Oleg N. Dreval** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Neurosurgery of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia
- Grigory Yu. Evzikov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Alexander A. Eremenko** — PhD, Doctor of Medicine, professor, Corr. member of RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Department of Cardio-Intensive Care and Intensive Therapy of the B.V. Petrovsky Russian State Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia
- Oleg I. Zagorulko** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Clinic for the Study and Treatment of Pain B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia
- Galina E. Ivanova** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Department of Medical Rehabilitation N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- Emil D. Isagulyan** — PhD, Senior research fellow, neurosurgeon — algologist of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation
- Julia V. Karakulova** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm
- Andrey E. Karateev** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Polymorphism of Musculo-skeletal Diseases V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
- Olga V. Kurushina** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics of the Volgograd State Medical University, Volgograd
- Natalia A. Krupina** — PhD, Doctor of Biology, Principal Investigator, Laboratory of General Pathology of Nervous System, The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Andre Mouraux** — professor, Institute of Neuroscience, Scientific Group Pain Research, Brussels, Belgium
- Eygeniy L. Nasonov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific supervisor of the V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
- Vladimir V. Nikoda** — PhD, Doctor of Medicine, Department of General Resuscitation, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia
- Georgiy A. Novikov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Palliative Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, President of the All-Russian Public Movement Medicine for Quality of Life, Moscow, Russia
- Alexey M. Ovechkin** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Sergey S. Pertsov** — PhD, Doctor of Medicine, Corr. member of RAS, Professor, Director of the P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Head of the Department of Normal Physiology and Medical Physics of the Medical Faculty of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia
- Leon Plaghki** — Emeritus Professor, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium
- Solomon A. Rabinovich** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Anesthesia in Dentistry of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia
- Dzhamil A. Rzaev** — MD, PhD, Chief Doctor at the Federal Center for Neurosurgery of the Department for healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk
- Dmitry A. Romanov** — MD, PhD, professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Igor A. Strokov** — PhD, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Farit A. Khabirov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Chair of the Department of Vertebrate Neurology and Manual Therapy of the Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia
- Maksim V. Churyukanov (Executive Secretary)** — PhD, EPD, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), member of the Board of the European Federation of Pain EFIC, Moscow, Russia
- Christopher Eccleston** — Professor, Director of the Center for Pain Study, University of Bath, Bath, UK

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Крылова С.Г., Киселева Е.А., Кулагина Д.А., Поветьева Т.Н., Еремина В.В., Алексеева Н.А., Сысолятин С.В., Жданов В.В.*
Анальгетическая активность впервые синтезированного соединения из класса гексаазаизовюрцитанов: исследование *in vivo* в тестах ноцицепции 5
- Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Рудько О.И.З, Остроухова И.О., Нефёдова Л.Н., Кукушкин М.Л.*
Диагностика и лечение кластерной головной боли: дифференцированный клинико-генетический подход 11
- Курушина О.В., Лисина О.А.*
Фактор роста эндотелия сосудов при эпизодической и хронической мигрени: новые подходы к пониманию патогенеза 17
- Бахтадзе М.А., Бердникова А.В. Кукушкин М.Л.*
Опросник для оценки центральной сенситизации: модификация для применения при головной боли напряжения, мигрени и цервикогенной головной боли 22
- Балязин В.А., *Балязина Е.В., Зыкова О.М., Кравчик К.П., Афанасьева А.В.*
Топографо-анатомические особенности костей мозгового черепа у пациентов с классической невралгией тройничного нерва 33
- Карпова М.И., Сероусова О.В., Долгушина А.И., Василенко А.Ф., Короткова Д.Г., Радаева А.А., Фастовец Ю.А.*
Орексин А при мигрени: ассоциации с клиническими особенностями заболевания и коморбидными расстройствами 42
- Даидамирова Л.Р., Воскресенская О.Н., Хизроева Д.Х., Спектор Е.Д.*
Клинико-лабораторные характеристики мигрени на фоне антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии 52

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Любимая К.В., Глухов Д.С., Кузнецов А.В., Древаль О.Н.*
Интраневральный ганглион малоберцового нерва: клиническое наблюдение и обзор литературы 58

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- Каратеев А.Е., Зоткин Е.Г.*
Ожирение и скелетно-мышечная боль: возможности фармакотерапии. Описательный обзор 65

ОБЗОРЫ

- Сертакова А.В., Галашина Е.А., Афанасьева Г.А.*
Комплексный регионарный болевой синдром (крбс): патофизиологические аспекты 74
- Косарева А.Д., Новиков В.Н., Мингазова Л.Р., Кузнецова Е.Б., Немцова М.В., Артеменко А.Р.*
Роль TRP-каналов в развитии и течении мигрени 85

НЕКРОЛОГ

- Памяти Виктора Александровича Балязина 96

ORIGINAL ARTICLES

- Krylova S.G., Kiseleva E.A., Kulagina D.A., Povetyeva T.N., Eremina V.V., Alekseeva N.A., Sysolyatin S.V., Zhdanov V.V.*
Analgetic activity of the newly synthesized compound from the class of Hexaazaisowurtzitanes:
in vivo research in nociceptive tests 5
- Azimova Yu.E., Skorobogatykh K.V., Rudko O.I., Ostroukhova I.O., Nefedova L.N., Kukushkin M.L.*
Diagnosis and treatment of cluster headache: a differentiated clinical and genetic approach 11
- Kurushina O.V., Lisina O.A.*
Vascular endothelial growth factor in episodic and chronic migraine:
new approaches to understanding pathogenesis 17
- Bakhtadze M.A., Berdnikova A.V., Kukushkin M.L.*
The Central Sensitization Inventory: modification for tension-type headache
migraine and cervicogenic headache 22
- Balyazin V.A.*, *Balyazina E.V., Zykova O.M., Kravchik K.P., Afanasyeva A.V.*
Topographic and anatomical features of cranial bones in patients
with classical trigeminal neuralgia 33
- Karpova M.I., Serousova O.V., Dolgushina A.I., Vasilenko A.F., Korotkova D.G., Radaeva A.A., Fastovets Yu.A.*
Orexin a in migraine: associations with clinical features of disease and comorbid disorders 42
- Dashdamirova L.R., Voskresenskaya O.N., Khizroeva D.Kh., Spektor E.D.*
Clinical and laboratory characteristics of migraine associated
with antiphospholipid syndrome and genetic thrombophilia 52
- CASE REPORT**
- Lyubimaya K.V., Glukhov D.S., Kuznetsov A.V., Dreval O.N.*
Intraneural ganglion of the peroneal nerve: a case report and review 58
- MEDICINES**
- Karateev A.E., Zotkin E.G.*
Obesity and musculoskeletal pain: possibilities of pharmacotherapy.
A narrative overview 65
- REVIEWS**
- Sertakova A.V., Galashina E.A., Afanasieva G.A.*
Complex regional pain syndrome (CRPS): pathophysiological aspects 74
- Kosareva A.D., Novikov V.N., Mingazova L.R., Kuznetsova E.B., Nemtsova M.V., Artemenko A.R.*
The role of TRP channels in migraine 85
- OBITUARY**
- In memory of Viktor Anatolievich Balyazin. 96

Анальгетическая активность впервые синтезированного соединения из класса гексаазаизовюрцитанов: исследование *in vivo* в тестах ноцицепции

© С.Г. КРЫЛОВА¹, Е.А. КИСЕЛЕВА¹, Д.А. КУЛАГИНА², Т.Н. ПОВЕТЬЕВА¹, В.В. ЕРЕМИНА², Н.А. АЛЕКСЕЕВА², С.В. СЫСОЛЯТИН², В.В. ЖДАНОВ¹

¹Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

²ФГБНУ «Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук», Бийск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение анальгетического действия впервые синтезированного вещества из класса гексаазаизовюрцитанов в сравнении с трамадолом в батарее поведенческих тестов, характеризующих различные системы ноцицепции.

Материал и методы. Эксперименты были выполнены на мышах-самцах стока CD1. Впервые синтезированный 4-(2-этоксиацетил)-2,6,8,10,12-пентаацетил 2,4,6,8,10,12гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан (вещество M1) в диапазоне доз 25—200 мг/кг и трамадол в дозе 10 мг/кг вводили в желудок мыши ежедневно через зонд в течение 1—3 сут, последний раз — за 1 ч до болевого тестирования. Анальгетический эффект оценивали: при трехсуточном введении на модели химического раздражения брюшины «уксусные корчи»; при однократном введении в тесте центрального болевого генеза «горячая пластина» и механической компрессии лапы по методу **Randall—Selitto**.

Результаты. Изучение специфической фармакологической активности на моделях соматогенной боли различного генеза (при термической, висцеральной боли, механической компрессии) выявило выраженную анальгетическую активность впервые синтезированного соединения 4-(2-этоксиацетил)-2,6,8,10,12-пентаацетил 2,4,6,8,10,12 гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}] додекана (вещества M1), сравнимую с действием трамадола и/или превышающую его. Показано, что обезболивающее действие нового соединения из класса гексаазаизовюрцитанов реализуется на различных уровнях проведения и модуляции болевой чувствительности.

Заключение. Результаты экспериментов в тестах с различной системой ноцицепции свидетельствуют о перспективности дальнейшего доклинического исследования впервые синтезированной молекулы-кандидата с высоким анальгетическим терапевтическим потенциалом.

Ключевые слова: анальгетик, гексаазаизовюрцитан, поведенческие тесты, ноцицепция.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Крылова С.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-0249-1395>

Киселева Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3732-1302>

Кулагина Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4673-5817>

Поветьева Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-8644-489X>

Еремина В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1467-0051>

Алексеева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1493-4125>

Сысолятин С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1405-171X>

Жданов В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9516-0204>

Авторы, ответственные за переписку: Крылова Светлана Геннадьевна — e-mail: krylova5935@gmail.com; Кулагина Дарья Александровна — e-mail: imbiri@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Крылова С.Г., Киселева Е.А., Кулагина Д.А., Поветьева Т.Н., Еремина В.В., Алексеева Н.А., Сысолятин С.В., Жданов В.В. Анальгетическая активность впервые синтезированного соединения из класса гексаазаизовюрцитанов: исследование *in vivo* в тестах ноцицепции. *Российский журнал боли*. 2025;23(3):5–10. <https://doi.org/10.17116/pain2025230315>

Analgetic activity of the newly synthesized compound from the class of Hexaazaisowurtzitanes: *in vivo* research in nociceptive tests

© S.G. KRYLOVA¹, E.A. KISELEVA¹, D.A. KULAGINA², T.N. POVETYEVA¹, V.V. EREMINA², N.A. ALEKSEEVA², S.V. SYSOLYATIN², V.V. ZHDANOV¹

¹Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

²Institute of Problems of Chemical and Energy Technologies, Biysk, Russia

ABSTRACT

Objective. To assess analgesic action of the newly patented compound from the class of hexaazaisowurzitanes as compared to tramadol in a battery of behavioral tests with various nociceptive systems.

Material and methods. The experiments were performed in male mice of CD1 stock. A newly patented 4-(2-ethoxyacetyl)-2,6,8,10,12-pentaacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]dodecane (M1) was administered daily through a probe at a dose 25—200 mg/kg. Tramadol was administered in a single dose 10 mg/kg for 1-3 days. The last injection was an hour before experimental manipulations. Analgesic effect was evaluated in a three-day administration on a model of chemical irritation of the peritoneum, in a single administration (test of central pain genesis “hot plate”) and mechanical paw compression (Randall-Selitto method).

Results. Analysis of specific pharmacological activity in models of somatogenic pain (thermal, visceral pain, mechanical compression) revealed high analgesic activity of the newly synthesized compound 4-(2-ethoxyacetyl)-2,6,8,10,12-pentaacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]dodecane (substance M1). The last one is comparable or exceeds the effect of tramadol. Analgesic effect of the new compound is realized at different levels of conduction and modulation of pain sensitivity.

Conclusion. The results of experimental tests with different nociception systems indicate advisability of further preclinical studies of the newly synthesized molecule with high analgesic therapeutic potential.

Keywords: analgesic, hexaazaisowurzitanes, behavioral tests, nociception.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Krylova S.G. — <https://orcid.org/0000-0003-0249-1395>

Kiseleva E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3732-1302>

Kulagina D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4673-5817>

Povetyeva T.N. — <https://orcid.org/0000-0001-8644-489X>

Eremina V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1467-0051>

Alekseeva N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1493-4125>

Sysolyatin S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1405-171X>

Zhdanov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9516-0204>

Corresponding authors: Krylova S.G. —e-mail: krylova5935@gmail.com; Kulagina D.A. —e-mail: imbiri@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Krylova SG, Kiseleva EA, Kulagina DA, Povetyeva TN, Eremina VV, Alekseeva NA, Sysolyatin SV, Zhdanov VV. Analgetic activity of the newly synthesized compound from the class of Hexaazaisowurtzitanes: *in vivo* research in nociceptive tests. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):5–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2025230315>

Введение

Разработка нового поколения сильнодействующих низкотоксичных ненаркотических анальгетиков для купирования сильной боли (включая хроническую) в качестве безопасной альтернативы нестероидным противовоспалительным средствам и опиоидам является актуальным направлением фармакологии [1–3]. Основным принципом создания новых лекарственных средств является направленный синтез путем химического модифицирования структуры известных синтетических и природных лекарственных веществ. Разработка эффективных и безопасных инновационных соединений — кандидатов в лекарственное средство для персонифицированной анальгетической терапии крайне актуальна, но требует существенно больших финансовых затрат и более продолжительна. Значительный прогресс в области компьютерного моделирования и прогнозирования, виртуального молекулярного моделирования биологических процессов, технологий направленного химического синтеза усовершенствовал возможность создания оригинальных молекул-кандидатов. Однако результаты, полученные *in silico*, не всегда транслируются в условиях целостного организма в тестах на животных. Позитивным примером применения компьютерного *drug-design* для создания нового лекарственного средства является разработка прототипа безопасного мультитаргетного анальгетика «Тивоурцин, капсулы 120 мг» на основе молекулы *first-in-class* из класса гексаазаизовюрцитанов [4, 5]. Возможность ис-

пользования высокоэнергетического вещества — гексаазаизовюрцитана в качестве фармакофора для синтеза новых соединений в дальнейшем подтвердило создание пяти фармакологически активных молекул из 18 впервые синтезированных веществ [5, 6]. Анализ профиля потенциальной биологической активности по расчетам программы *PASS* (0,826/0,005 — анальгетик, неопиоидный; 0,810/0,005 — обезболивающее действие), исследование острой токсичности ($LD_{50} > 5000$ мг/кг при отсутствии летальности мышей) явились основанием для исследования возможной анальгетической активности одной из таких молекул — 4-(2-этоксиацетил)-2,6,8,10,12пентаацетил-2,4,6,8,10,12гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана [6].

Цель исследования — изучение анальгетической активности впервые синтезированного вещества из класса гексаазаизовюрцитанов в сравнении с трамadolом в батарее поведенческих тестов, характеризующих различные системы ноцицепции («горячая пластина», «уксусные корчи», механическая компрессия лапы по *Randall—Selitto*).

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 182 мышах-самцах стока *CD1* (масса тела 28—32 г), конвенциональных, 1-й категории, полученных из отдела экспериментального биомоделирования Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены комиссией по биоэтике Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (протокол JACUC №19212021 от 21 декабря 2021 г.) и соответствовали директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях; ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», 01.08.2015.

Распределение на группы осуществляли рандомизированно, используя в качестве критерия массу тела ($\pm 10\%$), в каждой группе было не менее 10 животных. Эвтаназию животных проводили в CO_2 -камере.

Объектом исследования является 4-(2-этоксиацетил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан (далее — М1) (рисунок) — бесцветный кристаллический продукт с содержанием основного вещества 99,01% (метод высокоэффективной жидкостной хроматографии), хорошо растворим в воде, этаноле. Характеристика подтверждена физико-химическими методами исследования: ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$, спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H (ДМСО-*d*, δ , м.д.), спектр ЯМР С (ДМСО-*d*6, δ , м.д.).

Изучение анальгетической активности вещества М1 проводили в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [7]. Вещество в диапазоне доз 25–200 мг/кг и препарат сравнения трамадол (ОАО «Органика») в дозе 10 мг/кг вводили в желудок мыши через атравматичный зонд ежедневно в течение 1–3 сут в объеме 0,2 мл растворителя на 20 г тела мыши, последнее введение осуществляли за 1 ч до тестирования болевой чувствительности мышей. Дозы и путь введения исследуемого вещества были выбраны на основании ранее проведенных пилотных экспериментов по исследованию специфической фармакологической активности. Расчет дозы препарата сравнения для мышей осуществляли с учетом коэффициентов межвидового переноса доз с последующим подтверждением в экспериментах [3, 4]. Мыши группы негативного контроля получали эквивалентные количества растворителя (воду ампульную) при аналогичном пути и режиме введения. Тестирование животных проводили через 1 ч и 2 ч после последнего введения вещества М1 и препарата сравнения.

На первом этапе исследования, в тесте «кусные корчи», моделирующем острую висцеральную и соматически глубокую боль, анальгетический эффект вещества М1 оценивали по его способности при превентивном трехсуточном введении (в течение 15 мин после внутрибрюшинной инъекции 0,75% раствора уксусной кислоты в количестве 0,1 мл

на 10 г массы тела мышей) снижать (в %) количество «корчей» по сравнению с группой негативного контроля [7–9].

На втором этапе исследования обезболивающую активность вещества М1 исследовали при его превентивном однократном введении на модели термического раздражения, основанной на регистрации поведенческих реакций, контролируемых супраспинальными структурами [7, 8]. После помещения мыши на пластину прибора **Hot-plate Analgesia Meter (Columbus Instruments, USA)**, нагретую до $54,00 \pm 0,5$ °C, с достижением порога болевой чувствительности регистрировали латентное время (с) болевой реакции (терминальная точка — облизывание подушечек задних лап).

Критерием анальгетического эффекта считали эффективность по показателю МВЭ (максимально возможный эффект) в %: $\text{МВЭ} = (\text{ЛП}_0 - \text{ЛП}_k) / (30 - \text{ЛП}_k) \times 100\%$, где ЛП_0 — латентный период ноцицептивной реакции в опытной группе; ЛП_k — латентный период ноцицептивной реакции в контрольной группе; 30 — максимальное время (в секундах) экспозиции для мышей без проявления болевой реакции.

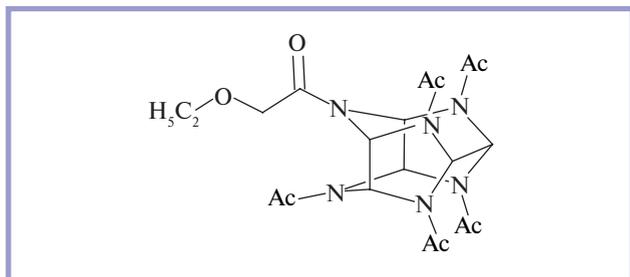
В тесте механической компрессии лапы использовали анальгезиметр (**Ugo Basile**, Италия) для оценки порога болевой чувствительности по методу **Randall—Selitto** [7–9]. Критерием анальгетического эффекта считали статистически значимое уменьшение интенсивности болевых реакций, оцененной (в г) по силе воздействия на лапу, латентному времени развития болевой реакции (с), числу животных без болевой реакции в течение 15 с в анальгезиметре.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ **Statistica 10**. Распределение полученных величин отличалось от нормального (в соответствии с критерием Шапиро—Уилка), поэтому для множественного сравнения применяли критерий Краскела—Уоллиса; для межгруппового сравнения использовали *U*-критерий Уилкоксона—Манна—Уитни, для выявления уровня значимости различий качественных показателей — критерий углового преобразования Фишера (ϕ). Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое значение признака (*M*) и стандартную ошибку среднего (*m*), которые вместе со значением *n* (количество вариантов) представлены в итоговых таблицах. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$ [10].

Результаты

Как видно из **табл. 1**, на фоне развившейся острой висцеральной боли у мышей вещество М1 после трехсуточного внутрижелудочного введения в диапазоне доз 25–200 мг/кг оказывало антиноцицептивное действие, сравнимое с высокой активностью трамадола. Подавление болевой реакции на 41% у животных, получавших вещество М1 в дозе 25 мг/кг, выражалось в снижении количества «корчей» в 1,7 раза ($p < 0,05$) в сравнении с негативным контролем.

Введение вещества в дозе 50 мг/кг приводило не только к уменьшению числа «корчей» в 3,9 раза ($p < 0,01$), но и к повышению латентного времени болевой реакции в 1,8 раза ($p < 0,01$) относительно соответствующего значения контроля. Максимальный эффект вещества М1 (75%) в дозе 50 мг/кг превосходил активность трамадола, судя по снижению числа «корчей» в 1,9 раза ($p < 0,05$) относительно показателя референс-препарата. При повышении дозы вещества



Структурная формула вещества М1.
Chemical formula of substance M1.

Таблица 1. Показатели ноцицепции у мышей-самцов стока CD1 после трехсуточного внутрижелудочного введения вещества M1 и трамадола на модели химического болевого раздражения брюшины

Table 1. Nociception indicators in male mice CD1 stock after three-day intragastric administration of M1 and tramadol on a model of chemical pain irritation of the peritoneum

Группа наблюдения, доза (количество животных в группе)	Количество «корчей» за 15 мин, $M \pm m$	Латентное время развития «корчей», $M \pm m$, с	Угнетение болевой реакции, %
Тестирование через 1 ч после последнего введение веществ			
1. Контроль ($n=10$)	22,5±2,8	218±9	—
2. Трамадол, 10 мг/кг ($n=10$)	11,1±1,9 1–2**	298±21 1–2**	51
3. M1, 25 мг/кг ($n=10$)	13,3±2,9 1–3*	254±29	41
4. M1, 50 мг/кг ($n=10$)	5,7±1,3 1–4** 2–4*	401±61 1–4**	75
5. M1, 100 мг/кг ($n=10$)	8,1±2,6 1–5**	399±64 1–5**	64
6. M1, 200 мг/кг ($n=10$)	9,0±2,9 1–6**	516±105 1–6**	60

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$. Перед уровнем значимости указаны номера сравниваемых групп.

Note. Here and in Tables 2, 3: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$. The numbers of the compared groups are indicated before the significance level.

Таблица 2. Показатели ноцицепции у мышей-самцов стока CD1 при однократном внутрижелудочном введении вещества M1 в сравнении с трамадолом в тесте термической соматической боли

Table 2. Nociception indicators in male mice CD1 stock after a single intragastric administration of M1 as compared with tramadol in a test of thermal somatic pain

Группа наблюдения, доза (количество животных в группе)	Латентный период развития болевой реакции, $M \pm m$, с	Количество мышей с экспозицией 30 с, %	Максимально возможный эффект, %	Через 1 ч после введения		
				Латентный период развития болевой реакции, $M \pm m$, с	Количество мышей с экспозицией 30 с, %	Максимально возможный эффект, %
				Через 2 ч после введения		
1. Контроль ($n=10$)	21,4±1,7	10 (1/10)	0	20,4±2,1	10 (1/10)	0
2. Трамадол, 10 мг/кг ($n=10$)	24,2±2,3	30 (3/10)	32,6	27,5±1,6 1–2**	70 (7/10) 1–2**	74
3. M1, 25 мг/кг ($n=10$)	26,4±1,3 1–3*	50 (5/10) 1–3**	58,1	29,5±0,6 1–3**	90 (9/10) 1–3**	95
4. M1, 50 мг/кг ($n=10$)	24,3±1,9	30 (3/10)	33,7	28,0±1,2 1–4**	60 (6/10) 1–4**	79
5. M1, 100 мг/кг ($n=10$)	22,6±1,8	30 (3/10)	14,0	27,3±1,2 1–5**	30 (3/10) 2–5** 3–5**	72
6. M1, 200 мг/кг ($n=10$)	24,33±2,33	40 (4/10) 1–6*	33,7	26,6±1,4 1–6**	60 (6/10) 1–6**	65

до 100 мг/кг и 200 мг/кг отмечалась некоторая тенденция к снижению эффекта (см. табл. 1). Однако в этих группах выявлено как уменьшение количество «корчей» в 2,8 раза ($p < 0,01$) и в 2,5 раза ($p < 0,01$), так и увеличение периода развития болевой ответа в 1,8 раза ($p < 0,01$) и в 2,4 раза ($p < 0,01$) соответственно относительно показателей негативного контроля.

Результаты эксперимента при трехсуточном внутрижелудочном введении вещества M1 в тесте «уксусные корчи» обусловили целесообразность дальнейшего исследования вещества M1 при однократном введении в тестах цен-

трального болевого генеза с термическим и механическим воздействием (табл. 2, 3).

В тесте «горячая пластина» антиноцицептивное действие трамадола реализовывалось через 2 ч после введения, показатели болевой реакции животных в этой группе представлены в табл. 2. Исследуемое вещество M1 в дозе 25 мг/кг через 1 ч после введения статистически значимо повышало латентный период развития болевой реакции и количество животных с экспозицией 30 с до 5/10 ($p < 0,01$) против 1/10 в контроле. Эффект вещества M1 в дозе 200 мг/кг характеризовался отсутствием болевого

Таблица 3. Показатели ноцицепции у мышей-самцов стока CD1 при однократном внутрижелудочном введении вещества M1 в сравнении с трамадолом в тесте механической компрессии лапы по методу **Randall—Selitto**
Table 3. Nociception indicators in male mice CD1 stock after a single intragastric administration of M1 as compared with tramadol in a test of mechanical paw compression

Группа наблюдения, доза (количество животных в группе)	Сила воздействия на лапу (болевого порог), $M \pm m$, г	Латентное время развития болевой реакции, $M \pm m$, с	Количество мышей без болевой реакции в течение 15 с, %
1. Контроль ($n=10$)	263,5±44,2	5,1±1,0	0
2. Трамадол, 10 мг/кг ($n=11$)	468,2±74,0 1—2*	9,6±1,5 1—2*	30 (3/11) 1—2**
3. M1, 25 мг/кг ($n=11$)	399,8±67,3	8,2±1,5	30 (3/11) 1—3**
4. M1, 50 мг/кг ($n=10$)	412,7±84,0	8,3±1,5	20 (2/10) 1—4**
5. M1, 100 мг/кг ($n=10$)	516,2±70,5 1—5**	10,5±1,5 1—5**	40 (4/10) 1—5**
6. M1, 200 мг/кг ($n=10$)	463,1±82,4 1—6**	9,5±1,7 1—6*	40 (4/10) 1—5**

ответа у 4 из 10 мышей ($p < 0,05$). Через 2 ч наблюдения вещество M1 во всем диапазоне доз 25—200 мг/кг проявляло обезболивающую активность, сравнимую с действием трамадола. Максимальный обезболивающий эффект вещества M1 установлен в дозе 25 мг/кг (МВЭ=94,9%): латентное время развития болевой реакции превышало значение контроля в 1,4 раза ($p < 0,01$), а количество мышей с экспозицией 30 с увеличилось до 9/10 (90%, $p < 0,01$) против 1/10 в контроле.

Анальгетическое действие вещества M1 в остальных дозах реализовывалось в повышении латентного времени развития болевой реакции в 1,4 раза (50 мг/кг, $p < 0,01$), в 1,3 раза (100 мг/кг, $p < 0,01$; 200 мг/кг, $p < 0,01$) относительно соответствующего значения водного контроля. Кроме того, в группах применения вещества M1 в дозах 50 мг/кг и 200 мг/кг количество мышей с экспозицией 30 с было сопоставимым с соответствующим показателем трамадола.

На модели механической гипералгезии по **Randall—Selitto** трамадол через 1 ч после однократного введения проявлял выраженную анальгетическую активность, числовые данные которой представлены в **табл. 3**.

Антиноцицептивное действие вещества M1 в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг выражалось в статистически значимом повышении количества животных без вокализации и проявления беспокойства в течение 15 с экспозиции. Увеличение дозы вещества M1 до 100 мг/кг и 200 мг/кг приводило к более эффективному снижению болевой чувствительности мышей к компрессионной боли. Выявлено увеличение порога болевой чувствительности в 2,0 раза (100 мг/кг, $p < 0,05$) и 1,8 раза (200 мг/кг, $p < 0,05$), латентного времени развития болевой реакции в 2,1 раза (100 мг/кг, $p < 0,01$) и 1,9 раза (200 мг/кг, $p < 0,05$), снижение количества мышей без болевой реакции до 4/10 (40%, $p < 0,01$) в обеих группах.

Обсуждение

Тесты механического, термического и химического болевого раздражения различаются генезом возникновения, системой ноцицепции, путем проведения нервного импульса и его восприятия, что было использовано в качестве критерия для выявления обезболивающего профиля и эффек-

тивности исследуемого анальгетика [8, 9]. Каждая модель оценки соматогенной болевой чувствительности характеризуется хорошо изученным механизмом восприятия ноцицептивного стимула, что позволяет при выявлении анальгетической активности новой молекулы, главным образом на начальном этапе изучения, предполагать возможное рецепторное взаимодействие для планирования дальнейшего доклинического исследования [7—9].

В тесте «кусусные корчи», характеризующем центральный и периферический механизмы организации болевой чувствительности, исследуемое вещество в дозе 50 мг/кг превосходило антиноцицептивное действие трамадола. Учитывая патогенез развития боли при химическом раздражении брюшины, можно предположить, что эффект вещества M1 может быть опосредован как через активацию опиоидергической системы, так и через ингибирование синтеза простагландинов.

Нами выявлено на модели «горячая пластина», характеризующей супраспинальный уровень болевой чувствительности с вовлечением корковых и подкорковых структур головного мозга, выраженное антиноцицептивное действие вещества M1 в динамике исследования, тогда как трамадол проявлял сопоставимый эффект только во второй срок наблюдения. Предполагаемый механизм реализации антиноцицептивного действия вещества M1 на супраспинальном уровне не исключает возможности блокады TRPV1-рецептора, который активируется в ответ на термический стимул [7, 9].

Установлено, что в тесте механической компрессии лапы по **Randall—Selitto** с преимущественным супраспинальным уровнем замыкания рефлекса и вовлечением периферических механизмов ноцицепции [7, 9] вещество M1 было сопоставимо по обезболивающей активности с трамадолом.

Выбор в качестве референс-препарата трамадола со смешанным механизмом анальгетического действия подтверждает правомерность вывода о высокой анальгетической активности вещества M1. Совокупность представленных нами результатов свидетельствует о реализации выявленной активности вещества M1 на различных уровнях проведения и модуляции ноцицептивной чувствительности с вовлечением сложноорганизованной системы сегмен-

тарных, супрасегментарных и периферических нейрофизиологических механизмов боли.

Заключение

Результаты исследования подтверждают данные, полученные *in silico*, о выраженной анальгетической активности впервые синтезированного соединения из класса гексаазазивоританов (вещества М1). Полученные экспериментальные данные являются основанием для вывода о смешанном типе рецепторного реагирования указанного вещества на моделях с различным профилем болевого раздражения, что позволяет отнести его к пер-

спективным кандидатам с высоким анальгетическим терапевтическим потенциалом для дальнейших доклинических исследований.

Финансирование. Данная работа выполнена в рамках реализации темы государственного задания №122020200058-6: «Поиск, разработка и изучение механизмов действия синтетических и природных биологически активных субстанций, полученных в том числе на основе биотехнологий, для фармакологической коррекции различных патологических процессов».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Михайлова А.С. Анальгетический арсенал клинициста. *Фарматека*. 2018;(3):50-56. Mikhailova AS. Clinician's analgesic arsenal. *Farmateka*. 2018;(3):50-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s3.50-56>
2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лиля А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56;1-29. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, Alekseeva LI, Abuzarova GR, Evseev MA, Kukushkin ML, Kopenkin SS, Lila AM, Lapina TL, Novikova DS, Popkova TV, Rebrov AP, Skorobogatikh KV, Chichasova NV. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56;1-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
3. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. 2024. Ссылка активна на 20.10.2024. The State Drug Guide of the Russian Federation. 2024. Accessed October 20, 2024. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>
4. Aguero S, Megy S, Eremina VV, Kalashnikov AI, Krylova SG, Kulagina DA, Lopatina KA, Fournier M, Povetyeva TN, Vorozhtsov AB, Sysolyatin SV, Zhdanov VV, Terreux R. Discovery of a Novel Non-Narcotic Analgesic Derived from the CL-20 Explosive: Synthesis, Pharmacology, and Target Identification of Thiowurtzine, a Potent Inhibitor of the Opioid Receptors and the Ion Channels. *ACS Omega*. 2021 May 31;6(23):15400-15411. PMID: 34151118; PMCID: PMC8210403. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01786>
5. Kulagina DA, Sysolyatin SV, Krylova SG, Kiseleva EA, Povetyeva TN, Zueva EP, Eremina VV, Alekseeva NA, Strokova SV, Suslov NI, Zhdanov VV. Biological Activity of Hexaazaisowurtzitan Derivatives. *Molecules*. 2023 Dec 14;28(24):8084. PMID: 38138574; PMCID: PMC10745456. <https://doi.org/10.3390/molecules28248084>
6. Патент РФ на изобретение №2808905/05.12.2023, бюлл. №34. Крылова С.Г., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зуева Е.П., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Кульпин П.В., Киселева Е.А., Рыбалкина О.Ю., Жданов В.В., Байбакова О.В., Еремина В.В., Кулагина Д.А., Алексеева Н.А., Чикина М.В., Сысолятин С.В. 4-(2-этоксиацетил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан в качестве анальгетического средства и способ его получения. Ссылка активна на 18.10.2024. RF Patent No. 2808905/05.12.2023, Bull. No. 34. Krylova SG; Povetyeva EN; Suslov NI; Zueva EP, Nesterova YuV, Afanasyeva OG, Kulpin PV, Kiseleva EA, Rybalkina OYu, Zhdanov VV, Baibakova OV, Eremina VV, Kulagina DA, Alekseeva NA, Chikina MV, Sysoluatin SV. 4-(2-Ethoxyacetyl)-2,6,8,10,12-Pentaacetyl-2,4,6,8,10,12-Hexaazaisowurtzitan as an Analgesic and Method for Its Preparation. (In Russ.). https://new.fips.ru/register-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumbr=2023109790&TypeFile=html
7. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К; 2013:944. Mironov AN. *Preclinical Drug Research Guide*. Moscow: Grif & K; 2013:944. (In Russ.).
8. Rice ASC, Cimino-Brown D, Eisenach JC, Kontinen VK, Lacroix-Fralish ML, Machin I, Mogil JS, Stöhr T; (on behalf of the Preclinical Pain Consortium). Animal models and the prediction of efficacy in clinical trials of analgesic drugs: a critical appraisal and call for uniform reporting standards. *Pain*. 2008 Oct 15;139(2):243-247. Epub 2008 Sept 23. PMID: 18814968. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.08.017>
9. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*. 2012;211:39-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.041>
10. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б. Проблемы применения непараметрических критериев согласия в задачах обработки результатов измерений. *Системы анализа и обработки данных*. 2021;2(82):47-66. Lemeshko BYu, Lemeshko SB. Problems of nonparametric goodness-of-fit test application in tasks of measurement results processing. *Sistemy analiza i obrabotki dannykh*. 2021;2(82):47-66. (In Russ.).

Поступила 26.11.2024

Received 26.11.2024

Принята к печати 10.06.2025

Accepted 10.06.2025

Диагностика и лечение кластерной головной боли: дифференцированный клинико-генетический подход

© Ю.Э. АЗИМОВА^{1,2}, К.В. СКОРОБОГАТЫХ¹, О.И. РУДЬКО³, И.О. ОСТРОУХОВА³,
Л.Н. НЕФЁДОВА³, М.Л. КУКУШКИН²

¹ООО «Университетская клиника», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Роль аллогенных пептидов — пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide — PACAP) и кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide — CGRP) активно изучается при кластерной головной боли (КГБ). **Целью** исследования было изучить генетические биомаркеры КГБ в рамках системы CGRP, а также клинико-генетические характеристики пациентов, чувствительных и не чувствительных к терапии верапамилом. В ретроспективный клинический анализ вошли пациенты ($n=61$; 48 мужчин и 13 женщин) с КГБ, средний возраст пациентов составил $39,3\pm 12,2$ (19—71) года. Эпизодической КГБ страдали 46 (75,4%) пациентов, хронической КГБ — 15 (24,6%) пациентов. В генетическое исследование вошли 23 пациента основной группы. Для пациентов с КГБ характерны варианты GG *RAMP1* rs7590387, а также варианты GT или TT *CSE* rs1021737, вариант CT *CGRP* rs155209, вариант AA *CSE* rs482843. Генотип *RAMP1* rs7590387 CC отмечен у $12,5\pm 3,4\%$ пациентов с мигренозными симптомами во время приступа КГБ и у $57,1\pm 5,3\%$ пациентов без мигренозных симптомов ($p=0,004$). У пациентов с чувствительностью к верапамилу КГБ имела эпизодическую форму, клиническая картина характеризовалась пульсирующим характером боли с возникновением приступов только в ночное время, не обнаруживался полиморфизм *RAMP1* rs7590387 GC.

Ключевые слова: кластерная головная боль, генетика, верапамил.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Азимова Ю.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Скоробогатых К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>

Рудько О.И. — <https://orcid.org/0000-0001-9484-3014>

Остроухова И.О. — <https://orcid.org/0000-0002-6657-7350>

Нефёдова Л.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6192-6507>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Автор, ответственный за переписку: Азимова Юлия Эдвардовна — e-mail: azimova.j@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Рудько О.И., Остроухова И.О., Нефёдова Л.Н., Кукушкин М.Л. Диагностика и лечение кластерной головной боли: дифференцированный клинико-генетический подход. *Российский журнал боли*. 2025;23(3):11–16. <https://doi.org/10.17116/pain20252303111>

Diagnosis and treatment of cluster headache: a differentiated clinical and genetic approach

© YU.E. AZIMOVA^{1,2}, K.V. SKOROBOGATYKH¹, O.I. RUDKO³, I.O. OSTROUKHOVA³,
L.N. NEFEDOVA³, M.L. KUKUSHKIN²

¹University Clinic LLC, Moscow, Russia;

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The role of algogenic peptides — pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) — is actively studied in cluster headache (CH). The aim of the study was to investigate genetic biomarkers of CH within the CGRP system, as well as clinical and genetic characteristics of patients sensitive and insensitive to verapamil therapy. The retrospective clinical analysis included 61 patients (48 men and 13 women) with CH, the average age was 39.3 ± 12.2 (19—71) years. Episodic CH was suffered by 46 (75.4%) patients, chronic CH — by 15 (24.6%) patients. The genetic study included 23 patients of the main group. Patients with CH are characterized by the GG variant of *RAMP1* rs7590387, as well as GT or TT variants of *CSE* rs1021737, CT variant of *CGRP* rs155209, AA variant of *CSE* rs482843. The *RAMP1* rs7590387 CC genotype was noted in $12.5\pm 3.4\%$ of patients with migraine symptoms during an attack of CH, and in $57.1\pm 5.3\%$ of patients without migraine symptoms

($p=0.004$). In patients with sensitivity to verapamil, CH had an episodic form, the clinical picture was characterized by a pulsating nature of pain, with attacks occurring only at night, *RAMP1* rs7590387 GC polymorphism was not detected.

Keywords: cluster headache, genetics, verapamil.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Azimova Yu.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Skorobogatykh K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>

Rudko O.I. — <https://orcid.org/0000-0001-9484-3014>

Ostroukhova I.O. — <https://orcid.org/0000-0002-6657-7350>

Nefedova L.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6192-6507>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Corresponding authors: Azimova Yu.E. — e-mail: azimova.j@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Azimova YuE, Skorobogatykh KV, Rudko OI, Ostroukhova IO, Nefedova LN, Kukushkin ML. Diagnosis and treatment of cluster headache: a differentiated clinical and genetic approach. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):11–16. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/pain20252303111>

Кластерная головная боль (КГБ) — форма первичной головной боли группы тригеминальных вегетативных цефалгий. Характеризуется приступами очень интенсивной строго односторонней головной боли орбитальной, супра-орбитальной, височной или смешанной локализации, продолжительностью 15–180 мин, возникающей с частотой от 1 раза в 2 дня до 8 раз в сутки [1]. Роль генетического фактора в развитии КГБ активно изучается. Так, существует наследственная предрасположенность к развитию КГБ, и 6,3% случаев КГБ — семейные [2, 3]. В ассоциативных исследованиях показана связь с полиморфизмом гена *HCRTR2*, кодирующего орексиновый рецептор типа 2 [4–6], однако в геномных исследованиях данная гипотеза не подтвердилась. Тем не менее результаты метаанализа подтвердили ассоциацию аллели *HCRTR2* rs9357855 A с более высоким риском КГБ и полиморфизма *GNB3* rs5443 с более высокой скоростью ответа на триптаны (СТ+ТТ против СС) [7].

Проведено несколько геномных исследований в популяциях пациентов с КГБ. В исследование E. O'Connor и соавт. [8] вошли 852 пациента из Великобритании и 591 пациент из Швеции. Выявлено два реплицируемых локуса предрасположенности к КГБ на хромосоме 2 (rs113658130, rs4519530). В британской популяции значимыми оказались дополнительные локусы на хромосоме 1 (rs12121134) и хромосоме 6 (rs11153082). Что касается последнего локуса, то ранее была показана его связь с развитием мигрени. В голландское геномное исследование вошли 840 пациентов с КГБ [9]. Воспроизводимость результатов изучалась в норвежской популяции (144 пациента). Была обнаружена ассоциация КГБ с четырьмя независимыми локусами: rs11579212, rs6541998, rs10184573 и rs2499799. Ранее идентифицирована связь с мигренью полиморфизма rs2499799. Полиморфизмы rs11579212, rs10184573 и rs976357 реплицируются в норвежской выборке. Наиболее масштабное геномное исследование было проведено в 2023 г., оно включает популяцию из 4777 пациентов, набранных в десяти европейских странах и на Тайване [10, 11]. В данном исследовании получены следующие связанные с КГБ полиморфизмы: rs12129860 *DUSP10*, rs10916600 *CAPN2*, rs10188642 *MERTK*, rs4673382 *FTCDNL1*, rs11153085 *FHL5*, rs2274224 *PLCE1*, rs11172113 *LRP1*. Полиморфизмы представляют собой интроны или регуляторные области. Конкретная роль обнаруженных полиморфизмов в патогенезе КГБ пока не ясна.

Работа F. Jennysdotter Olofsgård и соавт. [12] является интересной с практической точки зрения. Анализ включает 545 пациентов с КГБ. Проводился поиск клинических и генетических предикторов ответа на триптаны. Выявлено, что более чувствительны к триптанам пациенты, у которых триггером пучка служит употребление алкоголя, с яркой представленностью вегетативных симптомов, а также курильщики. Полиморфизм rs1024905 является предиктором нечувствительности к триптанам.

Исследование генов, регулирующих структуру и функцию аллогенных пептидов, а также их рецепторов, представляется значимым для клинической практики. Основная роль в генезе КГБ в настоящее время отводится пептиду, активирующему аденилатциклазу гипофиза (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide — PACAP) [13]. Препараты, воздействующие на данный пептид, проходят клинические исследования и недоступны в клинической практике. Кальцитонин-ген-родственный пептид (calcitonin gene-related peptide — CGRP) наиболее изучен при мигрени, но также вовлечен и в патогенез КГБ. Рецептор CGRP состоит из двух трансмембранных белков: это рецептор, связанный с G-белком, называемый CALCRL, и белковый рецептор с одним трансмембранным доменом, RAMP1. Основная функциональная единица рецептора CALCRL может быть связана с одним из трех рецепторов RAMP, которые, соответственно, образуют разные подтипы рецепторов. Рецепторы RAMP представляют собой одиночные трансмембранные белки, обуславливающие функцию рецептора, они обеспечивают специфичность связывания лиганда. С RAMP1 CALCRL образует рецептор CGRP, с RAMP2 — рецептор аденомедулина, обозначаемый AM1, а с RAMP3 — двойной рецептор CGRP/AM, обозначаемый AM2. Таким образом, субъединица RAMP1 отвечает за специфическое связывание CGRP с рецептором CGRP. Однако предполагается, что CGRP связывается со всеми этими рецепторными комплексами с разным сродством [14]. Ранее получено, что полиморфизм гена RAMP1 связан с мигренью [15].

Генетические аспекты системы CGRP при КГБ изучены плохо. Проведено небольшое геномное исследование, включающее 99 пациентов [16]. Не было получено каких-либо ассоциаций с генами, связанными с CGRP, но предполагается участие гена рецептора PACAP 1 (*ADCYAP1R1*). В китайской популяции изучалась только связь мигрени с полиморфизмами генов *CALCA* и *RAMP1*, результаты не-

гативные [17]. В шведской когорте генетический вариант *RAMP1* (rs3754701) был связан с КГБ [18] и вместе с другим полиморфизмом в гене *RAMP1*, rs7590387, обсуждается в патогенезе этой формы цефалгии [14, 19]. При КГБ не изучались полиморфизмы гена цистатиониновой гамма-лиазы (*CSE* rs1021737 и rs482843), которые играют значимую роль в формировании гипервозбудимости нейронов головного мозга [20–22].

Цель исследования — изучить генетические биомаркеры кластерной головной боли в рамках системы *CGRP*, а также клинико-генетические характеристики пациентов, чувствительных и нечувствительных к терапии верапамилом.

Материал и методы

В ретроспективный клинический анализ вошли пациенты ($n=61$) с КГБ в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018) (МКГБ-3), наблюдающиеся в Университетской клинике головной боли в период с 2019 по 2023 г. Проводилась оценка симптомов заболевания, а также опыта терапии. При оценке эффективности лечения использовались критерии, рекомендованные Международным обществом головной боли (*International Headache Society — IHS*) [23]. Эффективным купированием приступа головной боли считается полный регресс боли в течение 15 мин после использования препарата и отсутствие возврата боли в течение 3 ч. Эффективным лечением пучка считается снижение количества приступов КГБ более чем наполовину (50% респондеры). Интенсивность боли оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы (0 — отсутствие боли, 10 — самая интенсивная боль).

В генетическое исследование вошли 23 пациента основной группы (17 мужчин и 6 женщин, средний возраст $40,4 \pm 11,5$ года). У 19 пациентов была эпизодическая форма КГБ, у четырех — хроническая. Группу контроля составили 93 здоровых человека, без какой-либо головной боли, сопоставимых по полу и возрасту.

Генетический анализ проводился для следующих генов и их полиморфизмов: ген рецептора *CALCRL* (*CALC1* rs1553005), ген рецептора *RAMP1* (*RAMP1* rs7590387), ген *CGRP* (*CGRP* rs155209), ген цистатиониновой гамма-лиазы (*CSE* rs1021737 и rs482843). Выделение ДНК проводили согласно инструкциям к коммерческому набору реагентов для выделения ДНК на кремниевом сорбенте «S-Сорб» (ООО «Синтол», Москва, Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в амплификаторе *T100* (*Bio-Rad*, США) или в амплификаторе для ПЦР-РВ *CFX96* (*Bio-Rad*, США) по следующей схеме: предварительная денатурация (3 мин, 92°C); 35–40 циклов: денатурация (30 с, 94°C); отжиг праймеров (30 с); элонгация (30 с, 72°C).

Для статистического анализа использовался программный пакет статистического анализа *SPSS Statistics* 10.0, а также пакет программ *WinPepi* (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>). Использовались описательные статистики: анализ частоты и средние значения. Численные показатели приведены в формате среднее \pm среднеквадратическое отклонение. При условии нормального распределения использовались параметрические методы. Если нормальное распределение отсутствовало, то использовались непараметрические методы. При сравнении процентного

соотношения аллелей в группах использовался критерий хи-квадрат. Статистическую значимость групповых различий для совокупностей оценивали с помощью двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Среди пациентов с КГБ преобладали мужчины (48 мужчин и 13 женщин), средний возраст пациентов составил $39,3 \pm 12,2$ (19–71) года. Эпизодической КГБ страдали 46 (75,4%) пациентов, хронической КГБ — 15 (24,6%) пациентов. Возраст дебюта был $26,8 \pm 10,9$ (7–58) года. Время до постановки диагноза КГБ составило $8,7 \pm 7,9$ (0–31) года.

Распределение по локализации боли во время приступа было следующим: височная локализация — 63,9% ($n=39$), орбитальная — 59% ($n=36$), ретроорбитальная — 54,1% ($n=33$), супраорбитальная — 42,6% ($n=26$), лобная — 14,8% ($n=9$), затылочная — 9,8% ($n=6$), теменная — 4,9% ($n=3$). Правосторонние боли отмечались у 55,7% ($n=34$) пациентов, левосторонние — у 39,3% ($n=24$). Смена сторон была у 4,9% ($n=3$) пациентов. Наиболее часто пациенты ощущали пульсирующий характер боли — в 67,2% ($n=41$) случаях. Также сообщалось о жгучем (24,6%, $n=15$), режущем (21,3%, $n=13$), колющем (9,8%, $n=6$), давящем (9,8%, $n=6$), сверлящем (8,2%, $n=5$), распирающем (1,6%, $n=1$) характере боли. Среди вегетативных симптомов на стороне боли были: слезотечение — 83,6% ($n=51$) случаев, инъектирование конъюнктивы — 80,3% ($n=49$), заложенность носа/ринорея — 65,6% ($n=40$), птоз — 29,5% ($n=18$), увеличение потоотделения — 26,2% ($n=16$), отек век — 19,7% ($n=12$), диализ — 3,3% ($n=2$). Ажитация во время приступов наблюдалась у 71,2% ($n=44$) пациентов. Суицидальные мысли на пике боли отмечали 37,7% ($n=17$) больных.

Интересно, что у пациентов с КГБ нередки симптомы продромы — 55,7% ($n=34$) случаев. Среди продромальных симптомов начинающегося приступа пациенты упоминали тянущие ощущения, покалывание, зуд, щекотание, легкую боль в заинтересованной зоне, а также психические симптомы — агрессию, раздражительность.

Интенсивность боли была высокой у большинства наблюдаемых пациентов и составляла в среднем $9,5 \pm 1,0$ балла по визуально-аналоговой шкале. Продолжительность приступов составляла в среднем $86,7 \pm 50,4$ мин. У 68,9% ($n=42$) пациентов приступы длились час и более. В сутки возникало в среднем $2,2 \pm 1,6$ атак КГБ. Ночные приступы отмечали 68,9% ($n=42$) пациентов, ночные и дневные — 31,1% ($n=19$) пациентов. Продолжительность пучка составляла $5,0 \pm 3,0$ нед при эпизодической КГБ и $46,8 \pm 31,6$ нед при хронической КГБ. Количество кластерных периодов в год составляло $0,9 \pm 0,5$. Связь с сезоном прослеживалась у 60,7% ($n=37$) пациентов. Другие провокаторы отмечены в 27,9% ($n=17$) случаев: прием алкоголя ($n=15$), стресс ($n=3$).

Для пациентов с КГБ были характерны и другие симптомы, не вошедшие в диагностические критерии МКГБ-3. Так, 60,7% ($n=37$) пациентов отмечали во время приступа фотофобию, 44,3% ($n=27$) — фонофобию. Кожную аллодинию отметили 23% ($n=14$) пациентов, усиление боли при физической нагрузке — 13,1% ($n=8$), тошноту — 11,5% ($n=7$). Фоновую боль или тяжесть в голове в кластерный период между атаками испытывали 11,5% ($n=7$) больных.

Таблица 1. Представленность полиморфизмов генов **CALC1**, **RAMP1**, **CGRP** и **CSE** у пациентов с кластерной головной болью и здоровых лиц
 Table 1. The representation of polymorphisms of **CALC1**, **RAMP1**, **CGRP**, and **CSE** genes in patients with cluster headache and healthy individuals

Полиморфизм	Кластерная головная боль, %	Здоровые, %	<i>p</i> (критерий хи-квадрат)
CALC1 rs1553005	GG	56,5±5,0	0,7
	GC	43,5±5,0	0,3
	CC	0	0,03
RAMP1 rs7590387	GG	47,8±0,5	<0,0001
	GC	26,1±4,5	0,8
	CC	26,1±4,6	0,001
CGRP rs155209	CC	13,0±3,4	0,1
	CT	69,6±4,7	0,04
	TT	17,4±3,9	0,5
CSE rs1021737	GG	39,1±5,0	0,9
	GT	21,7±0,4	0,004
	TT	39,1±5,0	0,07
CSE rs482843	AA	34,8±4,9	0,04
	AG	21,7±4,2	0,4
	GG	43,5±5,1	0,01

Все пациенты использовали средства для купирования боли: таблетированный суматриптан — 44,2% (*n*=27) пациентов, золмитриптан назальный спрей — 34,4% (*n*=21), таблетированный элетриптан — 9,7% (*n*=6), ингаляции кислорода — 8,5% (*n*=5), анальгетики — 3,2% (*n*=2). Среди принимающих триптаны 88,9% (*n*=48) пациентов являлись респондерами. Для лечения пучка 62,3% (*n*=38) пациентов использовали верапамил, 42,6% (*n*=26) — кортикостероиды. Терапия верапамилом была эффективна у 71,1% (*n*=26) больных, 28,9% (*n*=12) пациентов не ответили на лечение. Пациентам (*n*=12), не ответившим на терапию верапамилом и кортикостероидами или с наличием противопоказаний/плохой переносимости этих препаратов, был введен фреманезумаб 225 мг однократно (моноклональное антитело к кальцитонин-ген-родственному пептиду, используемое для лечения мигрени). Пучок был снят у шести из 10 (83%) пациентов.

Представленность полиморфизмов генов **CALC1**, **RAMP1**, **CGRP** и **CSE** у пациентов с КГБ и здоровых лиц показана в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что для пациентов с КГБ характерны варианты **GG RAMP1** rs7590387, а также варианты **GT** или **TT CSE** rs1021737, вариант **CT CGRP** rs155209, вариант **AA CSE** rs482843. Интерес представляет, обуславливают ли полиморфизмы генов, связанных с системой **CGRP**, особенности клинической картины КГБ. В нашем исследовании оказалось, что у пациентов с мигреноподобным фенотипом КГБ, со значимой представленностью характерных для мигрени симптомов, таких как фонофобия и фотофобия, реже встречается полиморфизм **RAMP1** rs7590387 **CC**. Так, генотип **RAMP1** rs7590387 **CC** отмечен у 12,5±3,4% пациентов с мигренозными симптомами во время приступа КГБ и у 57,1±5,3% пациентов без мигренозных симптомов (*p*=0,004). Для пациентов с полиморфизмом **CALC1** rs1553005 **GG** было более характерно наличие ажитации в структуре приступа, чем у пациентов с **GC** или **CC** вариантами (73,3±4,8% и 25,0±4,6%, *p*=0,02).

Важной с практической точки зрения является возможность предикции ответа пациента на терапию верапамилом. Были проанализированы клинические и генетические маркеры положительного ответа на верапамил у наблюдаемых нами пациентов. Данные представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что пациенты, ответившие на верапамил, имели преимущественно эпизодическую форму КГБ, с пульсирующим характером боли, с возникновением приступов только в ночное время. Также у пациентов с чувствительностью к верапамилу не обнаруживался полиморфизм **RAMP1** rs7590387 **GC**.

Обсуждение

В данной работе детально проанализирована клиническая картина КГБ на наиболее крупной выборке пациентов в РФ [24–28]. Так, показано, что приступы КГБ не ограничиваются только симптомами, представленными в критериях МКГБ-3. Нередкими являются характерные для мигрени фотофобия и фонофобия, тошнота. Каждый четвертый пациент испытывает во время пучка кожную аллодинию. Более половины пациентов сообщают о симптомах-предвестниках приступов, продроме: шекотании, зуде, покалывании, легкой боли в болевой зоне. Кроме этого, симптомами продромы могут быть изменения настроения в виде подавленности, раздражительности.

Верапамил, несомненно, является препаратом выбора для терапии КГБ. Механизм действия верапамила является предметом научных дискуссий. Верапамил представляет собой блокатор кальциевых каналов, подтипов **Cav1.2**, **Cav1.3**, **Cav3.3**, **Cav3.1**, **Cav2.2** и **Cav2.1**, также он ингибирует натриевые и калиевые каналы [29]. В центральной нервной системе эффекты верапамила связаны в первую очередь с воздействием на **L**-тип кальциевых каналов (**Cav1.2**). Предполагается, что механизм действия верапамила при КГБ связан с ингибированием **L**-типа кальциевых каналов

Таблица 2. Клинико-генетические характеристики пациентов, чувствительных и нечувствительных к верапамилу
Table 2. Clinical and genetic characteristics of patients sensitive and insensitive to verapamil

Характеристика	Верапамил-чувствительные пациенты, %	Верапамил-нечувствительные пациенты, %	<i>p</i> (критерий хи-квадрат)
Эпизодическая форма кластерной головной боли	67,4±3,9	30,8%±3,5	0,02
Пульсирующий характер боли	81,5±4,0	55,0±5,1	0,05
Только ночные приступы	68,8±4,2	33,3±3,6	0,02
Полиморфизм <i>RAMP1</i> rs7590387 GC	0	62,5±5,2	0,004

на уровне гипоталамуса [30]. Также показано, что блокаторы кальциевых каналов подавляют выделение CGRP [30]. В исследовании A.R. Tso и соавт. [31] изучались клинические и нейровизуализационные предикторы ответа на верапамил у 708 пациентов с КГБ. Авторы предположили гетерогенность пациентов с КГБ и выделили группы с преимущественно краниальными вегетативными, психическими (ажитация) или мигренозными (фотофобия и фонофобия) симптомами. На основании компьютерной программы, разработанной авторами, в которую вносятся клинические симптомы и морфометрические показатели магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента, возможно предсказать ответ на терапию верапамилем.

Таким образом, с учетом высокой интенсивности болевого синдрома при КГБ предикция ответа на верапамил и поиск альтернативных методов лечения пучка являются значимой медицинской проблемой. Галканезумаб, моноклональное антитело к CGRP, показал эффективность для терапии КГБ [32], однако в Российской Федерации препарат не зарегистрирован. Представляет интерес возможность использования фреманезумаба, по механизму действия наиболее схожего с галканезумабом. В литературе описаны се-

рии случаев успешного использования фреманезумаба при КГБ. K. Kashiwagi и соавт. [33] представили двух пациентов с хронической КГБ и коморбидной мигренью, рефрактерных к верапамилу и ответивших на лечение фреманезумабом. В другой серии случаев положительный ответ на фреманезумаб был отмечен у семи из десяти пациентов [34].

Заключение

Наше исследование показало клиническую и генетическую гетерогенность пациентов с кластерной головной болью в зависимости от чувствительности к проводимой терапии. В случае отсутствия ответа на верапамил в схему терапии кластерной головной боли должны быть включены антиконвульсанты и препараты лития. Необходимы дальнейшие исследования препаратов анти-CGRP и анти-RACAP для разработки новых эффективных способов лечения кластерной головной боли.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. PMID: 29368949. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Burish MJ, Winsvold BS, Miao H. The current state of cluster headache genetics. *Headache*. 2021;61(7):990-991. <https://doi.org/10.1111/head.14166>
- O'Connor E, Simpson BS, Houlden H, Vandrovцова J, Matharu M. Prevalence of familial cluster headache: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2020 Apr 25;21(1):37. PMID: 32334514; PMCID: PMC7183702. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01101-w>
- Rainero I, Gallone S, Valfrè W, Ferrero M, Angiella G, Rivoiro C, Rubino E, De Martino P, Savi L, Ferrone M, Pinessi L. A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1286-1288. PMID: 15477554. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142424.65251.db>
- Fourier C, Ran C, Steinberg A, Sjöstrand C, Waldenlind E, Belin AC. Analysis of *HCRT2* Gene Variants and Cluster Headache in Sweden. *Headache*. 2019 Mar;59(3):410-417. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30652302; PMCID: PMC6590220. <https://doi.org/10.1111/head.13462>
- Schürks M, Kurth T, Geissler I, Tessmann G, Diener HC, Roskopf D. Cluster headache is associated with the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene. *Neurology*. 2006 June 27;66(12):1917-1919. Epub 2006 Mar 22. PMID: 16554494. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000215852.35329.34>
- Cargnin S, Sances G, Shin JI, Tassorelli C, Terrazzino S. Gene polymorphism association studies in cluster headache: A field synopsis and systematic meta-analyses. *Headache*. 2021 July;61(7):1060-1076. Epub 2021 July 26. PMID: 34309832. <https://doi.org/10.1111/head.14168>
- O'Connor E, Fourier C, Ran C, Sivakumar P, Liesecke F, Southgate L, Harder AVE, Vijfhuizen LS, Yip J, Giffin N, Silver N, Ahmed F, Hostettler IC, Davies B, Cader MZ, Simpson BS, Sullivan R, Efthymiou S, Adebimpe J, Quinn O, Campbell C, Cavalleri GL, Vikelis M, Kelderman T, Paemeleire K, Kilbride E, Grangeon L, Lagrata S, Danno D, Trembath R, Wood NW, Kockum I, Winsvold BS, Steinberg A, Sjöstrand C, Waldenlind E, Vandrovцова J, Houlden H, Matharu M, Belin AC. Genome-Wide Association Study Identifies Risk Loci for Cluster Headache. *Ann Neurol*. 2021 Aug;90(2):193-202. Epub 2021 July 14. PMID: 34184781. <https://doi.org/10.1002/ana.26150>
- Harder AVE, Winsvold BS, Noordam R, Vijfhuizen LS, Børte S, Kogelman LJA, de Boer I, Tronvik E, Rosendaal FR, Willems van Dijk K, O'Connor E, Fourier C, Thomas LF, Kristoffersen ES; Cluster Headache Genetics Working Group; Fronczek R, Pozo-Rosich P, Jensen RH, Ferrari MD, Hansen TF, Zwart JA, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM. Genetic Susceptibility Loci in Genomewide Association Study of Cluster Headache. *Ann Neurol*. 2021 Aug;90(2):203-216. Epub 2021 July 14. PMID: 34180076; PMCID: PMC8362054. <https://doi.org/10.1002/ana.26146>
- Chen S-P, Hsu C-L, Wang Y-F, Yang F-C, Chen T-H, Huang J-H, Pan L-H, Fuh J-L, Chang H-C, Lee Y-L, Chang H-C, Lee K-H, Chang Y-C, Fann C-S, Wang S-J. Genome-wide analyses identify novel risk loci

- for cluster headache in Han Chinese residing in Taiwan. *J Headache Pain*. 2022 Nov 21;23(1):147. PMID: 36404298; PMCID: PMC9677903. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01517-6>
11. Winsvold BS, Harder AVE, Ran C, Chalmer MA, Dalmaso MC, Ferkingstad E, Tripathi KP, Bacchelli E, Borte S, Fourier C, Petersen AS, Vijfhuizen LS, Magnusson SH, O'Connor E, Bjornsdottir G, Häppölä P, Wang YF, Callesen I, Kelderman T, Gallardo VJ, de Boer I, Olofsgård FJ, Heinze K, Lund N, Thomas LF, Hsu CL, Pirinen M, Hautakangas H, Ribasés M, Guerzoni S, Sivakumar P, Yip J, Heinze A, Küçükali F, Ostrowski SR, Pedersen OB, Kristoffersen ES, Martinsen AE, Artigas MS, Lagrata S, Cainazzo MM, Adebimpe J, Quinn O, Göbel C, Cirkel A, Volk AE, Heilmann-Heimbach S, Skogholt AH, Gabrielsen ME, Wilbrink LA, Danno D, Mehta D, Guðbjartsson DF; HUNT All-In Headache, The International Headache Genetics Consortium, DBDS Genomic Consortium; Rosendaal FR, Willem van Dijk K, Fronczek R, Wagner M, Scherer M, Göbel H, Slegers K, Sveinsson OA, Pani L, Zoli M, Ramos-Quiroga JA, Dardiotis E, Steinberg A, Riedel-Heller S, Sjöstrand C, Thorgeirsson TE, Stefansson H, Southgate L, Trembath RC, Vandrovцова J, Noordam R, Paemeleire K, Stefansson K, Fann CS, Waldenlind E, Tronvik E, Jensen RH, Chen SP, Houlden H, Terwindt GM, Kubisch C, Maestrini E, Vikelis M, Pozo-Rosich P, Belin AC, Matharu M, van den Maagdenberg AMJM, Hansen TF, Ramirez A, Zwart JA; International Consortium for Cluster Headache Genetics. Cluster Headache Genomewide Association Study and Meta-Analysis Identifies Eight Loci and Implicates Smoking as Causal Risk Factor. *Ann Neurol*. 2023 Oct;94(4):713-726. Epub 2023 Aug 07. PMID: 37486023; PMCID: PMC10952302. <https://doi.org/10.1002/ana.26743>
 12. Jennysdotter Olofsgård F, Ran C, Qin Y, Fourier C, Waldenlind E, Steinberg A, Sjöstrand C, Belin AC. Genetic and Phenotypic Profiling of Triptan Users in a Swedish Cluster Headache Cohort. *J Mol Neurosci*. 2024 Apr 18;74(2):45. PMID: 38634984; PMCID: PMC11026232. <https://doi.org/10.1007/s12031-024-02219-1>
 13. Николаев М.Д., Шевченко И.А. PACAP-38: возможная мишень в терапии мигрени. *Российский журнал боли*. 2022;20(3):36-41. Nikolaev MD, Shevchenko IA. PACAP-38: a possible target in migraine therapy. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(3):36-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2022003136>
 14. Carmine Belin A, Ran C, Edvinsson L. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Cluster Headache. *Brain Sci*. 2020;10(1):30. <https://doi.org/10.3390/brainsci10010030>
 15. Yasam SK, Kulanthaivel L, Chandrasekaran K, et al. Association of RAMP-1 gene polymorphisms and risk of migraine: Systemic review and meta-analysis. *Human Gene*. 2023;36:01157. <https://doi.org/10.1016/j.humgen.2023.201157>
 16. Bacchelli E, Cainazzo MM, Cameli C, Guerzoni S, Martinelli A, Zoli M, Maestrini E, Pini LA. A genome-wide analysis in cluster headache points to nephrilysin and PACAP receptor gene variants. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):114. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27957625; PMCID: PMC5153392. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0705-y>
 17. An X, Yu Z, Fang J, et al. Association of CALCA and RAMP1 gene polymorphisms with migraine in a Chinese population. *Neurology Asia*. 2017;22(3):221-225.
 18. Michalska JM, Ran C, Fourier C, Steinberg A, Sjöstrand C, Waldenlind E. Involvement of CGRP receptor RAMP1 in cluster headache: A Swedish case-control study. *Cephalalgia Reports*. 2019;2:251581631987988. <https://doi.org/10.1177/2515816319879886>
 19. Belin AC, Barloese MC. The genetics and chronobiology of cluster headache. *Cephalalgia*. 2023;43(10):3331024231208126. <https://doi.org/10.1177/03331024231208126>
 20. Mrozikiewicz PM, Bogacz A, Omiełńczyk M, Wolski H, Bartkowiak-Wieczorek J, Grzeszkowiak E, Czerny B, Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A. The importance of rs1021737 and rs482843 polymorphisms of cystathionine gamma-lyase in the etiology of preeclampsia in the Caucasian population. *Ginekolog Pol*. 2015;86(2):119-125. <https://doi.org/10.17772/gp/1998>
 21. Diwakar L, Ravindranath V. Inhibition of cystathionine-gamma-lyase leads to loss of glutathione and aggravation of mitochondrial dysfunction mediated by excitatory amino acid in the CNS. *Neurochem Int*. 2007;50(2):418-426. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2006.09.014>
 22. Kraus JP, Hasek J, Kozich V, Collard R, Venezia S, Janosíková B, Wang J, Stabler SP, Allen RH, Jakobs C, Finn CT, Chien YH, Hwu WL, Hegele RA, Mudd SH. Cystathionine gamma-lyase: Clinical, metabolic, genetic, and structural studies. *Mol Genet Metab*. 2009 Aug;97(4):250-259. Epub 2009 Apr 09. PMID: 19428278; PMCID: PMC2752209. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.04.001>
 23. Schoenen J, Snoer AH, Brandt RB, Fronczek R, Wei DY, Chung CS, Diener HC, Dodick DW, Fontaine D, Goadsby PJ, Matharu MS, May A, McGinley JS, Tepper SJ, Jensen RH, Ferrari MD; IHS Standing Committee for Clinical Trials; IHS cluster headache trial guideline subcommittee. Guidelines of the International Headache Society for Controlled Clinical Trials in Cluster Headache. *Cephalalgia*. 2022 Dec;42(14):1450-1466. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36268950. <https://doi.org/10.1177/03331024221120266>
 24. Азимова Ю.Э., Ужахов А.М., Ващенко Н.В., Skorobogatых К.В., Коробкова Д.З., Климов Е.А., Кукушкин М.Л. Кластерная головная боль: современное состояние проблемы. *Российский журнал боли*. 2021;19(3):39-44. Azimova YuE, Uzhakhov AM, Vashchenko NV, Skorobogatых KV, Korobkova DZ, Klimov EA, Kukushkin ML. Cluster headache: modern state of the problem. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(3):39-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20211903139>
 25. Курушина О.В., Коломытцева С.А., Мирошникова В.В., Барулин А.Е. Кластерная головная боль: диагностика и лечение. *Лекарственный вестник*. 2016;1(61):24-29. Kurushina OV, Kolomytseva SA, Miroshnikova VV, Barulin AE. Klaster-naya golovnaya bol': diagnostika i lechenie. *Lekarstvennyy vestnik*. 2016;1(61):24-29. (In Russ.).
 26. Осипова В.В. Самая мучительная головная боль: что мы о ней знаем? *Медицинский совет*. 2013;4:19-23. Osipova VV. Samaya muchitel'naya golovnaya bol': chto my o nej znamo? *Medical Council*. 2013;4:19-23. (In Russ.).
 27. Савицкая А.А., Филатова Е.Г. Современные представления о кластерной головной боли. Обзор литературы. *Медицинский алфавит*. 2019;2(19):19-23. Savitskaya AA, Filatova EG. Modern ideas about cluster headache. Literature review. *Medical Alphabet*. 2019;2(19):19-23. (In Russ.).
 28. Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Редкий случай кластерной головной боли у женщины: клиническое описание, патофизиологические механизмы и подходы к терапии. *Российский журнал боли*. 2010;3-4:33-39. Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Redkij sluchaj klasternoj golovnoj boli u zhenshchiny: klinicheskoe opisanie, patofiziologicheskie mekhanizmy i podkhody k terapii. *Russian Journal of Pain*. 2010;3-4:33-39. (In Russ.).
 29. Petersen AS, Barloese MCJ, Snoer A, Soerensen AMS, Jensen RH. Verapamil and Cluster Headache: Still a Mystery. A Narrative Review of Efficacy, Mechanisms and Perspectives. *Headache*. 2019 Sept;59(8):1198-1211. Epub 2019 July 24. PMID: 31339562. <https://doi.org/10.1111/head.13603>
 30. Amrutkar DV, Ploug KB, Olesen J, Jansen-Olesen I. Role for voltage gated calcium channels in calcitonin gene-related peptide release in the rat trigeminovascular system. *Neuroscience*. 2011;172:510-517. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.032>
 31. Tso AR, Brudfors M, Danno D, Grangeon L, Cheema S, Matharu M, Nachev P. Machine phenotyping of cluster headache and its response to verapamil. *Brain*. 2021;144(2):655-664. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa388>
 32. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora SK, Ahn AH, Yang JY, Conley RR, Martinez JM. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med*. 2019 July 11;381(2):132-141. PMID: 31291515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813440>
 33. Kashiwagi K, Katsuki M, Kawamura S, Tachikawa S, Ono A, Koh A. Fremanezumab and Non-High-Dose Galcanezumab for Comorbid Cluster Headache in Patients with Migraine: Three Cases. *Neurol Int*. 2023;15(1):318-324. <https://doi.org/10.3390/neurolint15010020>
 34. Uzhakhov A, Vashchenko N, Korobkova D, Skorobogatых K, Azimova J. Fremanezumab in the cluster headache treatment. *European Journal of Neurology*. 2022;29(Suppl 1):590.

Поступила 09.05.2025

Received 09.05.2025

Принята к печати 11.07.2025

Accepted 11.07.2025

Фактор роста эндотелия сосудов при эпизодической и хронической мигрени: новые подходы к пониманию патогенеза

© О.В. КУРУШИНА, О.А. ЛИСИНА

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования было изучение уровней сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в периферической крови женщин с различными типами мигрени в динамике менструального цикла и их взаимосвязи с тяжестью мигрени. В исследование были включены 127 женщин репродуктивного возраста, среди которых были пациентки с менструальной мигренью, менструально-ассоциированной мигренью, хронической и эпизодической мигренью. Выявлены значимые различия в уровнях VEGF между пациентками с мигренью и контрольной группой, состоящей из женщин без головных болей. Самые высокие уровни VEGF определялись в лютеиновой фазе при всех типах мигрени. Хроническая мигрень была ассоциирована с постоянным повышением уровня VEGF, независимо от фазы менструального цикла. Полученные данные предполагают, что VEGF может играть важную роль в патогенезе мигрени и ее хронизации.

Ключевые слова: мигрень, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), менструальный цикл, хроническая мигрень.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Курушина О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Лисина О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8017-4726>

Автор, ответственный за переписку: Лисина Оксана Алексеевна — e-mail: oa_lisina@mail

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Курушина О.В., Лисина О.А. Фактор роста эндотелия сосудов при эпизодической и хронической мигрени: новые подходы к пониманию патогенеза. *Российский журнал боли*. 2025;23(3):17–21. <https://doi.org/10.17116/pain20252303117>

Vascular endothelial growth factor in episodic and chronic migraine: new approaches to understanding pathogenesis

© О.В. KURUSHINA, О.А. LISINA

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in women with different types of migraine throughout the menstrual cycle and their relationship with migraine severity, autonomic imbalance, and emotional disorders. The study included 127 women of reproductive age. There were patients with menstrual migraine, menstrually-associated migraine, chronic migraine, and episodic migraine. Significant differences in VEGF were found between migraine patients and control group of women without headaches. The highest VEGF was observed in luteal phase for all types of migraine. Chronic migraine was associated with consistently elevated VEGF regardless of menstrual phase. These results suggest that VEGF may be important in pathogenesis and chronic nature of migraine.

Keywords: migraine, vascular endothelial growth factor (VEGF), menstrual cycle, chronic migraine.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kurushina O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Lisina O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8017-4726>

Corresponding authors: Lisina O.A. — e-mail: oa_lisina@mail

TO CITE THIS ARTICLE:

Kurushina OV, Lisina OA. Vascular endothelial growth factor in episodic and chronic migraine: new approaches to understanding pathogenesis. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):17–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252303117>

Введение

Мигрень — это инвалидизирующее неврологическое заболевание, которым страдают более миллиарда человек во всем мире, преимущественно женщины. Несмотря на то что мигрень не является фатальным заболеванием, финансовые затраты, связанные с ее диагностикой и лечением, поистине огромны и приравниваются к таковым при сердечно-сосудистых заболеваниях, что определяет значимость правильных подходов к диагностике мигрени и использования современных эффективных средств для ее лечения [1–4].

От 50% до 60% женщин сообщают о связи мигрени с менструацией. Международная классификация головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3, 2018) определяет критерии менструальной и менструально-ассоциированной мигрени. Чистая менструальная мигрень определяется как мигрень, которая возникает исключительно в 1 ± 2 -й день менструации как минимум в двух из трех последовательных менструальных циклов. При менструально-ассоциированной мигрени дополнительно возникают приступы мигрени вне перименструального периода [5, 6].

Как популяционные, так и клинические исследования показывают, что приступы менструальной и менструально-ассоциированной мигрени более интенсивные, более продолжительные, чаще сопровождаются тошнотой и рвотой, в большей степени дезадаптируют пациенток и хуже откликаются на лечение [7, 8]. Приступы мигрени, которые возникают за 2 дня до начала менструаций, имеют самый высокий уровень интенсивности. Вероятность их более высокой интенсивности в 2,1 раза выше, чем у приступов, развивающихся в первые 3 дня менструации, и в 3,4 раза выше, чем у мигренозных атак, отмечающихся в другие фазы цикла [9].

Гипотеза отмены эстрогена играла большую роль в определении вектора в исследованиях менструальной мигрени на протяжении пяти десятилетий. Однако противоречивые результаты и доказательства как подтверждающие, так и опровергающие гипотезу отмены эстрогена демонстрируют существующие пробелы в понимании точных механизмов, участвующих в патогенезе мигрени [10, 11].

К настоящему времени для объяснения патогенеза мигрени выдвинуто множество теорий, включая активацию тригеминоvascularного пути, сосудистую дисфункцию, корковую распротраняющуюся депрессию и нейровоспаление [12, 13].

Во время приступа мигрени нейропептиды, такие как пептид, родственные гену кальцитонина (**CGRP**), и пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, в больших количествах высвобождаются из афферентных ноцицептивных волокон и воздействуют на гладкомышечные клетки сосудов менингеальных артерий, запуская каскад внутриклеточных сигнальных процессов [14]. Среди активирующихся медиаторов фактор роста эндотелия сосудов (**vascular endothelial growth factor** — **VEGF**) является одним из наиболее значимых, он участвует в ангиогенезе, васкулогенезе, повышении проницаемости сосудов, стимулирует синтазу оксида азота и, следовательно, повышает уровень оксида азота [15, 16]. **VEGF** также действует как провоспалительный агент, мобилизуя макрофаги и нейтрофилы в прилегающие ткани, способствующий повышению уровней провоспалительных цитокинов и хемокинов, усиливающий нейровоспаление и вызывающий сенсibilизацию ноцицепторов и модуляцию ноцицептивных путей [17, 18].

Многие исследования на экспериментальном уровне указывают на проноцицептивный эффект, вызываемый **VEGF-A** при нескольких типах боли [19]. Кроме того, описано несколько гаплотипов **VEGF**, связанных с генетической предрасположенностью к мигрени [20]. В исследовании **J.S.A. Dзатор** и соавт. изучена связь между экспрессией генов, связанных с функцией эндотелия сосудов, и качеством жизни, связанным с мигренью, у пациентов с гормональной мигренью. Авторы обнаружили связь между экспрессией **VEGF**, показателями функции сосудов головного мозга и инвалидностью, связанной с мигренью, с учетом фазы менструального цикла [21, 22].

Результаты исследований уровней **VEGF** при мигрени свидетельствуют о его участии в патогенезе мигрени, однако к настоящему моменту эффективность его использования в качестве маркера выраженности воспаления и предиктора хронизации мигрени не определена.

Цель исследования — изучение периферических уровней фактора роста эндотелия сосудов в динамике менструального цикла у женщин и их взаимосвязи с тяжестью мигрени для выявления возможных патогенетических особенностей различных форм мигрени.

Материал и методы

В исследование были включены 127 женщин репродуктивного возраста. Диагноз мигрени выставлялся на основании диагностических критериев МКГБ-3 (2018). Основную группу (97 пациенток) составили две подгруппы: с менструальной мигренью (38 человек) и с менструально-ассоциированной мигренью (59 человек).

В рамках исследования пациентки с менструально-ассоциированной мигренью были дополнительно разделены на две подгруппы в зависимости от частоты приступов головной боли: подгруппу с хронической мигренью и подгруппу с эпизодической мигренью. Подгруппу с хронической мигренью составили 36 пациенток, подгруппу с эпизодической мигренью — 23 пациентки. Такое разделение обусловлено необходимостью более точного анализа факторов, влияющих на хронизацию мигрени, и изучения патогенетических особенностей хронической мигрени. Кроме того, мы хотели изучить характерные особенности эпизодической и хронической мигрени в динамике менструального цикла, что может иметь прикладное значение для диагностики и терапии заболевания.

В группу контроля вошли 30 женщин, сопоставимых по возрасту, без клинических признаков головных болей. Средний возраст пациенток основной группы составил $28,9 \pm 0,4$ года, контрольной группы — $29,2 \pm 0,3$ года.

Уровни **VEGF** в сыворотке крови были измерены в разные фазы менструального цикла у пациенток основной и контрольной групп с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа (**ELISA**) в соответствии с инструкциями производителей (стандартный диапазон кривой 20–6000 нг/л; чувствительность 10,42 нг/л). Коэффициенты вариации внутри и между анализами составили менее 8% и менее 10% соответственно, что находится в пределах общепринятых диапазонов, установленных регулируемыми органами.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программного обеспечения **SPSS Statistics 26 (IBM)**. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Ша-

Содержание VEGF у пациенток с различными типами мигрени в зависимости от фазы менструального цикла Serum VEGF in patients with different types of migraines depending on menstrual phase

Тип мигрени	Лютеиновая фаза	Фолликулярная фаза	Менструальная фаза	<i>p</i> -value
Менструальная мигрень	398,4±31,6*	228,63±24,5	263,5±21,5	<i>p</i> <0,001
Менструально-ассоциированная мигрень	278,1±24,38	196,8±41,6	228,7±31,2	<i>p</i> <0,05
Хроническая мигрень	326,4±21,2*	237,5±28,3	272,7±43,2	<i>p</i> <0,001
Эпизодическая мигрень	214,8±26,3	115,7±19,5*	164,8±38,4	<i>p</i> <0,05
Без головной боли	67,3±9,2	39,7±4,3	48,6±13,5	<i>p</i> =0,52

Примечание. * — достоверные различия ($p < 0,05$) между исследуемыми параметрами.

Note. * — significant differences ($p < 0.05$) between the studied parameters.

пиро—Уилка. На основе распределения непрерывные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. Для корректировки потенциальных искажающих факторов был проведен многофакторный регрессионный анализ для моделирования периферических уровней VEGF в качестве переменных результата. Взаимосвязь между уровнем VEGF в сыворотке крови и исследуемыми параметрами оценивалась с помощью корреляционного анализа Пирсона или Спирмена, а также рассчитывались коэффициенты корреляции (r Пирсона и ρ Спирмена). Во всех анализах статистическая значимость была установлена на уровне $\alpha = 0,05$.

Результаты

Был проведен количественный анализ уровней VEGF у женщин со всеми формами мигрени и у женщин без головной боли в разные фазы менструального цикла — лютеиновую, фолликулярную и менструальную.

Результаты теста Шапиро—Уилка показали, что для всех групп p -value было больше 0,05, что позволило предположить нормальность распределения уровня VEGF в каждой подгруппе: с менструальной мигренью — p -value=0,08; с менструально-ассоциированной мигренью — p -value=0,12; с хронической мигренью — p -value=0,78; с эпизодической мигренью — p -value=0,88. Для попарных сравнений был применен анализ *post-hoc* с тестом Манна—Уитни.

В таблице представлены результаты изучения уровней VEGF при различных типах мигрени в разные фазы менструального цикла.

Выявлены достоверные различия по уровню VEGF у женщин без головной боли и всеми подгруппами пациенток с мигренью ($p < 0,001$). Результаты попарных сравнений показали значимые различия между подгруппами: с менструальной мигренью и менструально-ассоциированной мигренью — p -value=0,026; $p < 0,001$; с менструальной мигренью и хронической мигренью — p -value=0,011; $p < 0,001$; с менструальной мигренью и эпизодической мигренью — p -value=0,029; $p < 0,001$; с хронической мигренью и эпизодической мигренью — p -value=0,018; $p < 0,001$.

В фолликулярную фазу также зафиксировано значительное расхождение в уровнях VEGF у женщин без головной боли и пациенток всех подгрупп с мигренью ($p < 0,001$). При попарных сравнениях не выявлены достоверные различия между пациентками с менструально-ассоциированной

мигренью и менструальной мигренью ($p = 0,18$); с менструальной мигренью и хронической мигренью ($p = 0,09$). Обращает на себя внимание достоверное снижение уровня VEGF у больных с эпизодической мигренью ($p < 0,001$).

В менструальную фазу также установлены статистически значимые различия в уровнях VEGF у женщин без головной боли и пациенток всех групп с мигренью ($p < 0,001$). Попарные сравнения продемонстрировали отсутствие достоверных различий между пациентками с менструально-ассоциированной мигренью и менструальной мигренью ($p = 0,74$); с менструальной мигренью и хронической мигренью ($p = 0,41$); и наблюдалась статистически значимая разница между пациентками с хронической мигренью и эпизодической мигренью ($p = 0,4$).

Таким образом, уровень VEGF при различных типах мигрени изменялся в зависимости от фазы менструального цикла.

У женщин без головной боли не было выявлено изменений уровня VEGF в зависимости от фазы менструального цикла. Обнаруженная в этой группе статистически незначимая тенденция к повышению уровня VEGF в лютеиновую фазу, вероятно, отражает физиологические процессы, характерные для менструального цикла.

Самые высокие уровни VEGF были выявлены в лютеиновую фазу при всех типах мигрени с максимальным повышением уровня этого медиатора у больных с менструальной мигренью, что свидетельствует о гормонально-зависимом изменении уровня VEGF и указывает на то, что эта фаза цикла сопровождается высокой активностью патологических механизмов.

Хроническая мигрень была ассоциирована с повышенным уровнем VEGF вне зависимости от фазы цикла. В фолликулярную фазу повышенный уровень VEGF при менструально-ассоциированной мигрени в сравнении с менструальной мигренью, вероятно, обусловлен вкладом хронической мигрени, что согласуется с выраженными клиническими проявлениями этого типа мигрени в любую фазу менструального цикла.

А статистически значимая разница между уровнями VEGF при хронической и эпизодической мигрени указывает на различия в интенсивности механизмов сосудистого и воспалительного участия при этих типах мигрени.

Тем не менее пациентки с эпизодической мигренью также демонстрировали выраженную фазовую зависимость, что может быть связано с реакцией сосудистой системы на гормональные изменения.

Обсуждение

Различия в уровнях **VEGF** у женщин с разными типами мигрени и их взаимосвязь с фазами менструального цикла подчеркивают сложные патофизиологические механизмы, связанные с эндокринными, сосудистыми и воспалительными изменениями при мигрени.

Переход эпизодической мигрени в хроническую происходит не у всех пациентов. Считается, что хронизация мигрени происходит примерно у 2,5% пациентов с эпизодической мигренью в год, в то время как лишь небольшая часть пациентов с хронической мигренью возвращается к эпизодической мигрени [8, 23].

Трансформация или хронизация мигрени клинически представляет собой увеличение частоты приступов мигрени до тех пор, пока в большинстве случаев она не перерастает в состояние мигрени с очень частыми, изнуряющими головными болями и сопутствующими симптомами, практически постоянным приемом обезболивающих препаратов и значительным снижением качества жизни.

Поэтому выявление факторов, связанных с хронизацией мигрени и определяющих ее тяжесть, может дать важную информацию для понимания механизмов, лежащих в основе этого процесса.

Чтобы исключить другие причины, которые могут влиять на функцию сосудов и активность воспалительных процессов, в исследование не были включены пациентки с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, гиперлипидемией, беременностью или кормлением грудью, системными заболеваниями, аллергией и регулярным приемом вазоактивных препаратов.

Данное исследование показывает достоверные различия в уровне **VEGF** у пациенток с мигренью в разные фазы менструального цикла. Самые высокие уровни **VEGF** определялись в лютеиновую фазу при всех типах мигрени. Хроническая мигрень была ассоциирована с постоянным повышением уровня **VEGF**, независимо от фазы менструального цикла.

В патофизиологии мигрени высвобождение вазоактивных веществ тучными клетками мозговых оболочек и головного мозга, возможно, играет ключевую роль. Гормоны яичников влияют на тонус сосудов, воздействуя на эндотелий и на гладкомышечные клетки сосудов. Эстрогены влияют на сосудистый тонус как за счет эндотелий-зависимых, так и за счет эндотелий-независимых механизмов [20]. Воздействие на рецепторы эстрадиола, присутствующие в эндотелии, может вызывать немедленную и отсроченную головную боль: немедленная головная боль обусловлена прямым воздействием на мышечный тонус сосудов

через путь циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ-опосредованная вазодилатация), а отсроченная головная боль может быть вызвана активацией тригеминоваскулярной системы. **VEGF** может увеличивать экспрессию рецепторов эстрадиола (**ER-α** и **ER-β**) в эндотелиальных клетках за счет активации сигнальных путей, таких как **PI3K/Akt** и **MAPK/ERK**. **VEGF** также способствует повышению сосудистой проницаемости и вызывает активацию воспалительных медиаторов [23, 24].

Нейровоспаление и эндотелиальная дисфункция являются взаимосвязанными патофизиологическими процессами. Окислительный стресс, один из известных механизмов дисфункции эндотелия, снижает биодоступность оксида азота, поскольку он легко вступает в реакцию с активными формами кислорода, когда антиоксидантная система истощена. Основными последствиями дисфункции эндотелия являются повышение сосудистого тонуса. Вследствие окислительного стресса активность эндотелина-1 не уравновешивается оксидом азота, уровень которого снижается, что приводит к последующему сужению изначально перерасширенных сосудов и предполагаемому вкладу в развитие корковой депрессии [25].

К настоящему времени доказано, что эстроген может влиять на несколько физиологических процессов в организме, в том числе на восприятие боли. Несколько исследований дали представление о возможной связи ноцицептивных изменений с фазами менструального цикла. В работе **J.S.A. Dzator** и соавт. [22] оценивался тригеминоваскулярный рефлекс во время менструации и в постменструальную фазу без головной боли у пациенток с чисто менструальной или связанной с менструацией мигренью. Авторы наблюдали более короткие рефлекторные задержки во время менструации, что указывает на гормональную модуляцию возбудимости ствола головного мозга.

Заключение

Таким образом, выявленная взаимосвязь между уровнями сосудистого эндотелиального фактора роста и тяжестью клинических проявлений мигрени позволяет предполагать участие сосудистого эндотелиального фактора роста в механизмах хронизации мигрени. Это открывает перспективы для персонализированного подхода к терапии, направленного на коррекцию сосудистых и нейровоспалительных изменений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Agosti R. Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View. *Headache*. 2018 May;58(Suppl 1):17-32. PMID: 29697152. <https://doi.org/10.1111/head.13301>
- Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA, de Boer I, Lee MJ, Hay DL, Schulte LH, Hadjikhani N, Sinclair AJ, Ashina H, Schwedt TJ, Goadsby PJ. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1496-1504. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33773610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32162-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32162-0)
- Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain*. 2019 Apr 25;20(1):41. PMID: 31023226; PMCID: PMC6734273. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0993-0>
- Shimizu T, Shibata M, Suzuki N. [Migraine: advances in the pathophysiology and treatment]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011 Feb;51(2):103-109. PMID: 21404609. (In Japanese). <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro1.51.103>

5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
6. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(4):4-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>
7. Курушина О.В., Ткаченко Л.В., Юстус А.С., Лисина О.А. Патогенетические механизмы периодических болей у женщин. *Медицинский алфавит*. 2023;3:22-25. Kurushina OV, Tkachenko LV, Ustus AS, Lisina OA. Pathogenetic mechanisms of periodic pain in women. *Medical Alphabet*. 2023;3:22-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-22-25>
8. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020 Nov 05;383(19):1866-1876. PMID: 33211930. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1915327>
9. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 02;21(1):137. PMID: 33267788; PMCID: PMC7708887. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
10. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015 Apr 29;35(17):6619-6629. PMID: 25926442; PMCID: PMC4412887. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>
11. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018 Feb 21;19(1):17. PMID: 29468450; PMCID: PMC5821623. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>
12. Mohammadian P, Hummel T, Arora C, Carpenter T. Peripheral Levels of Inflammatory Mediators in Migraineurs During Headache-free Periods. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001;41:867-872. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2001.01158.x>
13. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia*. 2000 Dec;20(10):907-918. PMID: 11304026. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00146.x>
14. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018;58:4-16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>
15. Loulergue P, Mir O, Rocheteau P, Chrétien F, Gaillard R. Sertraline-induced increase in VEGF brain levels and its activity in cryptococcal meningitis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Aug;16(8):891. PMID: 27477978. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30147-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30147-5)
16. Reinders MEJ, Sho M, Izawa A, et al. Proinflammatory functions of vascular endothelial growth factor in alloimmunity. *J Clin Investig*. 2003; 112:1655-1665. <https://doi.org/10.1172/JCI17712>
17. Mondal AC, Fatima M. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. *Int J Neurosci*. 2019;129:283-296. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1527328>
18. Razeghi Jahromi S, Abolhasani M, Ghorbani Z, Sadre-Jahani S, Alizadeh Z, Talebpour M, Meysamie A, Togha M. Bariatric Surgery Promising in Migraine Control: a Controlled Trial on Weight Loss and Its Effect on Migraine Headache. *Obes Surg*. 2018 Jan;28(1):87-96. PMID: 28685361. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2793-4>
19. Li C, Zhu Q, He Q, Wang J, Wang F, Zhang H. Plasma Levels of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and Visfatin During Different Stages and Different Subtypes of Migraine Headaches. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017 Jan 03;23:24-28. PMID: 28044053; PMCID: PMC5226301. <https://doi.org/10.12659/msm.899269>
20. Dzatov JSA, Smith RA, Coupland KG, Howe PRC, Griffiths LR. Cerebrovascular Function and the Expression of Genes Related to Endothelial Function in Hormonal Migraine. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 30;25(3):1694. <https://doi.org/10.3390/ijms25031694>
21. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9:669-676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
22. Dzatov JSA, Smith RA, Coupland KG, Howe PRC, Griffiths LR. Associations between Cerebrovascular Function and the Expression of Genes Related to Endothelial Function in Hormonal Migraine. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 30;25(3):1694. PMID: 38338971; PMCID: PMC10855027. <https://doi.org/10.3390/ijms25031694>
23. Togha M, Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Ghaemi A, Rafiee P. An investigation of oxidant/antioxidant balance in patients with migraine: a case-control study. *BMC Neurol*. 2019 Dec 14;19(1):323. PMID: 31837702; PMCID: PMC6911287. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1555-4>
24. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A, Brunello F, Chiappino D, de Vries T, Di Marco S, Ferlisi S, Guerritore L, Gonzalez-Garcia N, Gonzalez-Martinez A, Khutorov D, Kritsilis M, Kyrou A, Makeeva T, Minguez-Olaondo A, Pilati L, Serrien A, Tsurkalenko O, Van den Abbeele D, van Hoogstraten WS, Lampl C; School of Advanced Studies of European Headache Federation (EHF-SAS). From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020 Apr 29;21(1):42. PMID: 32349653; PMCID: PMC7189559. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01111-8>
25. Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 in patients with major depressive disorders. *J Neural Transm*. 2010;117:1119-1122. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0452-1>

Поступила 20.03.2025

Received 20.03.2025

Принята к печати 24.06.2025

Accepted 24.06.2025

Опросник для оценки центральной сенситизации: модификация для применения при головной боли напряжения, мигрени и цервикогенной головной боли

© М.А. БАХТАДЗЕ^{1, 2, 3}, А.В. БЕРДНИКОВА⁴, М.Л. КУКУШКИН¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³Клиника восстановительной медицины «Качество жизни», Москва, Россия;

⁴Клиника головной боли и вегетативных расстройств академика Александра Вейна, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сократить оценку центральной сенситизации (ОЦС) до оптимального перечня утверждений, отражающих симптомы пациентов с болью в шее (БШ), головной боли напряжения (ГБН), мигренью и цервикогенной головной боли (ЦГБ).

Материал и методы. «Эффект пола и потолка» оценили в группе из 192 пациентов с ГБ. Факторный и кластерный анализ сокращенной формы, ее внутреннюю согласованность оценили в группе из 240 пациентов с БШ и ГБ.

Результаты. ОЦС сокращен до 14 утверждений. Сокращенная форма имеет однофакторную структуру, включающую 4 домена, выявляющих гиперсенситивность; напряжение и боль в мышцах; слабость, утомляемость и нарушение ментальных функций; нарушение функции эмоций и низкую устойчивость к стрессу. Она имеет хорошую внутреннюю согласованность (α Кронбаха=0,85) и выявляет наличие легко (точка отсечения ≤ 24 баллам), умеренно (>24 баллов) и сильно (≥ 34 баллам) выраженных симптомов центральной гиперчувствительности.

Заключение. Сокращенная форма опросника для оценки центральной сенситизации может быть успешно использована в повседневной практике и клинических исследованиях в группе пациентов, страдающих болью в шее и головной болью.

Ключевые слова: боль в шее, головная боль напряжения, мигрень, цервикогенная головная боль, опросник для оценки центральной сенситизации.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бахтадзе М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Бердникова А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Автор, ответственный за переписку: Бахтадзе Максим Альбертович — e-mail: bmaksb@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бахтадзе М.А., Бердникова А.В. Кукушкин М.Л. Опросник для оценки центральной сенситизации: модификация для применения при головной боли напряжения, мигрени и цервикогенной головной боли. *Российский журнал боли*. 2025;23(3):22–32. <https://doi.org/10.17116/pain20252303122>

The Central Sensitization Inventory: modification for tension-type headache, migraine and cervicogenic headache

© М.А. BAKHTADZE^{1, 2, 3}, A.V. BERDNIKOVA⁴, M.L. KUKUSHKIN¹

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Rehabilitation Clinics “Quality of Life”, Moscow, Russia;

⁴Alexander Vein Clinic of Headache and Autonomic Disorders, Moscow, Russia.

ABSTRACT

Objective. To reduce the CSI to optimal list of statements reflecting symptoms of patients with neck pain, TTH, migraine and CGH.

Material and methods. The floor and ceiling effects were assessed in 192 patients with headaches. Factor and cluster analysis of shortened CSI, as well as its internal consistency were assessed in 240 patients suffering from neck pain and headaches.

Results. The CSI was shortened to 14-item form. This form has a single-factor structure including 4 domains identifying hyper-sensitivity; muscle tension and pain; fatigue, tiredness and mental impairment; impairment of emotional functions and low stress resistance. It has good internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.85$) and identifies mild (cut-off point ≤ 24), moderate (cut-off point >24) and severe (cut-off point ≥ 34) symptoms of central hypersensitivity.

Conclusion. The shortened form of the Central Sensitization Inventory can be successfully used in daily practice and clinical trials of patients suffering from neck pain and headache.

Keywords: neck pain, tension-type headache, migraine, cervicogenic headache, Central Sensitization Inventory.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bakhtadze M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Berdnikova A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Corresponding authors: Bakhtadze M.A. — e-mail: bmaksb@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Bakhtadze MA, Berdnikova AV, Kukushkin ML. The Central Sensitization Inventory: modification for tension-type headache, migraine and cervicogenic headache. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):22–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252303122>

Актуальность

Опросник для оценки центральной сенситизации (ОЦС) разработан в помощь клиницистам для выявления пациентов с симптомами центральной гиперчувствительностью (ЦГ), свойственной широкому спектру хронических дисфункциональных болевых синдромов (синдрому раздраженного кишечника, синдрому беспокойных ног) и заболеваний (фибромиалгии, головной боли напряжения (ГБН), мигрени и ряду других) [1–3]. Опросник содержит перечень из 25 симптомов, ассоциированных с ЦГ. Заполняя опросник, пациент отмечает, как часто его беспокоит каждый из этих симптомов. Анализируя заполненный опросник, врач оценивает степень выраженности симптомов, ассоциированных с ЦГ, и корректирует тактику лечения, чтобы «по возможности минимизировать или избежать ненужных диагностических и лечебных процедур» [1]. Опросник помогает врачу отличить тех пациентов, у кого симптомы обусловлены не органической причиной (например, грыжей межпозвонкового диска), а дисфункциональными изменениями центральной нервной системы (ЦНС) [4, 5].

Несмотря на то что опросник разработан именно в помощь клиницистам, есть факторы, препятствующие его внедрению в клиническую практику. Один из них — фактор времени, которого в условиях врачебного приема может не хватать ни пациенту (которому требуется осмысленно заполнить все 25 разделов ОЦС), ни врачу (которому необходимо проанализировать заполненный опросник и обсудить с пациентом возникшие в результате вопросы, поскольку работа с опросником не сводится к формальному подсчету набранных баллов, но требует осмысленного распределения пациентов в ту или иную клиническую группу). В итоге работа с ОЦС может стать обременительной как для пациента, так и для врача [6].

Есть и другие факторы, препятствующие применению ОЦС не только в клинической практике, но и в клинических исследованиях. С точки зрения методологии оценки показателей здоровья он является дискриминативным инструментом общего типа [7], обладающим как преимуществами такого типа опросников, так и их недостатками [8]. К недостаткам опросников общего типа относится то, что часть их утверждений оказываются неуместными в какой-либо гомогенной выборке пациентов, например пациентов с головными болями (ГБ). В частности, утверждение ОЦС «мне приходится часто мочиться» помогает выявлять пациентов с интерстициальным ци-

ститом, но не способствует оценке эффективности лечения пациентов с мигренью.

При использовании ОЦС в таких гомогенных выборках пациентов разработчики предлагают клиницистам «просматривать ответы на отдельные интересующие утверждения» [9]. Это приемлемо в отдельных случаях, но не в клинических исследованиях. Для применения в клинических исследованиях опросники «приемлемо сокращать для достижения определенной концепции или домена — оптимального набора взаимосвязанных утверждений, имеющих практическое значение для описания структуры симптомокомплекса, свойственного интересующему заболеванию» [10]. При сокращении из опросников удаляют «лишние утверждения». Для этого рассчитывают «эффект пола», при котором более 15% опрошенных присваивают тому или иному утверждению минимальное значение (в ОЦС — значение «никогда») [11]. В клинических исследованиях «эффект пола» затрудняет выявление пациентов с минимальным общим баллом, отрицательно сказывается на содержательной валидности опросника, искажает его чувствительность к изменениям состояния пациентов в процессе лечения [11]. Поэтому в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) чаще всего применяют не опросники общего типа, а болезнь-специфичные опросники [7, 8, 10, 11].

Болезнь-специфичные опросники содержат небольшое число утверждений, максимально полно и точно отражающих симптомы интересующего заболевания. Для болезнь-специфичных опросников легче рассчитывать чувствительность и специфичность, а также точки отсечения для минимально значимых клинических изменений. Знание точек отсечения помогает клиницистам оценивать эффективность и преимущества различных методов лечения. (Примером болезнь-специфичного опросника при боли в нижней части спины [БНЧС] является опросник Освестри.)

Чтобы облегчить клиницистам применение ОЦС при скелетно-мышечной боли, его японская версия была сокращена до 9 утверждений. Сокращенный вариант показал хорошие психометрические свойства, включая дискриминативную валидность [6, 12]. В нашем исследовании была поставлена цель определить оптимальный набор утверждений ОЦС, позволяющий выявлять пациентов с ЦГ и отражающий симптомы наиболее распространенных форм ГБ — головной боли напряжения (ГБН), мигрени и cervicogenic головной боли (ЦГБ), а также неспецифической боли в шее.

Цель исследования — сократить опросник для оценки центральной сенситизации до оптимального перечня утверждений, необходимого для применения при головной боли напряжения, мигрени, цервикогенной головной боли и неспецифической боли в шее.

Материал и методы

Исследуемую выборку составили пациенты в возрасте от 18 до 65 лет, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В выборку включали пациентов, страдающих ГБН, мигренью, ЦГБ и неспецифической болью в шее. При постановке диагнозов руководствовались Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и диагностическими критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3, бета-версия, 2013) [13].

Головные боли расценивали как хронические, когда приступы ГБ имели место ≥ 15 дней в месяц на протяжении > 3 мес (см. раздел 1.3 МКГБ-3). Головные боли расценивали как эпизодические, когда приступы ГБ имели место < 15 дней в месяц (см. разделы 2.1 и 2.2 МКГБ-3) [13].

Критерии исключения в исследование: 1) боль в шее, сопровождающаяся симптомами радикулопатии или нейропатии; 2) боль в шее, обусловленная специфическими причинами, такими как травма, ревматоидный артрит, метастазы опухоли и т.п.

В исследуемые группы не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, органическими заболеваниями нервной системы, деменцией, выраженными психическими нарушениями.

Статистические методы исследования

«Эффект пола и потолка». Для оценки эффекта пола и потолка рассчитывали процент минимальных и максимальных значений, присвоенных тому или иному утверждению; в ОЦС это значения «никогда» и «всегда» соответственно. «Эффект пола и потолка» присутствует в тех случаях, когда, заполняя опросник, ответ с минимальным значением («эффект пола») или с максимальным значением («эффект потолка») выбирают более 15% респондентов [11].

Факторный анализ. При проведении факторного анализа оценивали две возможные модели сокращенной версии ОЦС — многофакторную и однофакторную. Многофакторная модель, включающая 4 фактора, выявлена как при разработке оригинального опросника, так и при его применении в выборке, включающей пациентов и здоровых студентов колледжа [1]. Возможность однофакторной модели ОЦС выявлена при адаптации испанской, немецкой и русскоязычной версий [2].

Факторный анализ проводили двумя методами — методом каменной осыпи и методом выделения главных компонент, собственные значения которых больше 1 [14]. При анализе методом выделения главных компонент применяли варимакс-вращение, максимизирующее дисперсию исходного пространства переменных. Под числовыми значениями факторных нагрузок понимали коэффициент корреляции r Пирсона между утверждениями опросника и выявленными факторами. Факторные нагрузки интерпретировали следующим образом: 0,32—0,44 — слабая

нагрузка, 0,45—0,54 — умеренная нагрузка, 0,55—0,62 — хорошая нагрузка, 0,63—0,70 — очень хорошая нагрузка, $> 0,71$ — отличная нагрузка. За точку отсечения взята факторная нагрузка 0,45 [14].

Внутренняя согласованность. Для оценки внутренней согласованности рассчитывали коэффициент α Кронбаха и коэффициент межпунктовой корреляции как для всего опросника, так и для каждого фактора, выявленного в результате факторного анализа. Значения α Кронбаха интерпретировали следующим образом: $0,6 < \alpha < 0,7$ — значение сомнительное, $0,7 < \alpha < 0,8$ — значение достаточное, $0,8 < \alpha < 0,9$ — значение хорошее, $\alpha > 0,9$ — значение очень хорошее. Оптимальный показатель межпунктовой корреляции не превышает значения 0,5 (оптимальное значение 0,35, удовлетворительный диапазон 0,2—0,5).

Кластерный анализ. Для группировки утверждений опросника в кластеры и оценки их взаимосвязей провели иерархический кластерный анализ. Для выявления числа кластеров, отражающих возможную степень выраженности симптомов, ассоциированных с ЦГ (например, легкую, умеренную, сильную), провели кластерный анализ методом k -средних [14].

Результаты

На 1-м этапе исследования оценили «эффект пола и потолка» по результатам заполнения ОЦС пациентами, страдающими ГБ ($n=192$). Результаты представлены в **табл. 1**.

Пациенты, страдающие ГБ, использовали слово «никогда» для одной трети утверждений (**см. табл. 1**). Так, например, для утверждений «у меня бывают неприятные ощущения при мочеиспускании», «я ощущаю боли в челюстях», «я скрежещу зубами или стискиваю их» эффект пола составил соответственно 65%, 60%, 59%. Достаточно высокий процент минимальных значений присвоен утверждениям «в повседневной жизни я нуждаюсь в посторонней помощи», «в детстве я страдал/страдала от травмирующих событий», «я чувствую боли по всему телу» — соответственно 52%, 46%, 38%. Несколько меньший, но тем не менее высокий процент минимальных значений присвоен разделам «мне приходится часто мочиться», «я чувствую, что мои ноги не отдохнули», «у меня проблемы с кожей» — соответственно 36%, 33%, 28%. Это значит, что перечисленные выше утверждения слабо отражают симптомы пациентов, страдающих ГБ.

На 2-м этапе отобрали утверждения, для которых «эффект пола» отсутствовал. Вместе с ними оставили утверждение «у меня проблемы с запоминанием» (№23), для которого эффект пола составил 16,3%, что ненамного больше рекомендованных 15%. Также оставили утверждения, отражающие наличие повышенной чувствительности к яркому свету и некоторым запахам, поскольку пациенты, страдающие мигренью, отмечают это достаточно часто. В итоге в сокращенной версии ОЦС оставили 14 утверждений (**табл. 2**).

Факторный анализ

На 3-м этапе провели факторный анализ сокращенной версии ОЦС и оценили внутреннюю согласованность как всего опросника, так и составляющих его факторов. Метод каменной осыпи (**рис. 1**) выявил однофакторную модель

Таблица 1. Распределение ответов на каждое утверждение ОЦС (n=192)
Table 1. Distribution of responses to each statement of the Central Sensitization Inventory (n=192)

Утверждения ОЦС	Категория ответов, %				
	никогда	редко	иногда	часто	всегда
1. Я просыпаюсь уставшим и неотдохнувшим	2,6	13,6	24,5	40,6	18,7
2. У меня болезненные и напряженные мышцы	4,7	19,8	24,5	38,0	13,0
3. У меня бывают приступы тревоги	9,9	26,0	40,1	20,8	3,2
4. Я скрежещу зубами или стискиваю их	58,3	15,1	15,1	8,9	2,6
5. У меня проблемы со стулом (диарея/запоры)	24,5	34,9	24,5	13,0	3,1
6. В повседневной жизни я нуждаюсь в посторонней помощи	51,6	25,5	13,0	8,9	1,0
7. Я чувствителен/чувствительна к яркому свету	22,4	21,4	32,3	16,7	7,2
8. Я легко устаю от физической нагрузки	6,8	15,6	31,8	33,9	11,9
9. Я чувствую боли по всему телу	38,0	29,7	20,3	6,8	5,2
10. У меня бывают головные боли	0	3,1	11,9	64,0	21,0
11. У меня бывают неприятные ощущения при мочеиспускании	64,6	21,9	10,4	2,6	0,5
12. Я не очень хорошо сплю	6,3	23,0	30,7	29,2	10,8
13. Мне трудно сосредоточиться	10,4	21,9	43,2	22,4	2,1
14. У меня проблемы с кожей	27,1	30,6	21,0	16,6	4,7
15. Стресс ухудшает мои симптомы	7,8	9,9	20,8	38,0	23,5
16. У меня бывают состояния угнетенности и подавленности	5,2	25,5	38,5	25,0	5,8
17. У меня мало сил	3,1	12,5	30,2	44,8	9,4
18. Мышцы моей шеи и плеч напряжены	3,1	6,3	13,5	46,4	30,7
19. Я ощущаю боли в челюстях	59,4	9,9	17,7	10,4	2,6
20. Я чувствителен/чувствительна к некоторым запахам	21,9	23,0	27,6	18,7	8,8
21. Мне приходится часто мочиться	35,9	34,4	16,1	12,0	1,6
22. Я чувствую, что мои ноги не отдохнули	33,3	27,1	20,3	17,7	1,6
23. У меня проблемы с запоминанием	16,1	25,5	33,3	20,8	4,3
24. В детстве я страдал/страдала от травмирующих событий	46,3	30,2	15,1	6,3	2,1
25. У меня бывают боли в области таза	39,6	25,5	24,0	7,3	3,6

Примечание. ОЦС — опросник для оценки центральной сенситизации.

Note. ОЦС — Central Sensitization Inventory.

опросника: существенное уменьшение собственных значений факторов имело место при переходе от 1-го фактора (4,97) ко 2-му фактору (1,40). В этой модели 1-й фактор позволили объяснить 35,4% дисперсии.

Проверка однофакторной модели методом выделения главных компонент выявила высокие факторные нагрузки для всех утверждений опросника, что позволило охарактеризовать его как цельный инструмент. Внутренняя согласованность всего опросника оказалась хорошей: α Кронбаха = 0,85; коэффициент межпунктовой корреляции = 0,30.

Также исследована многофакторная модель опросника. Факторный анализ, проведенный методом выделения главных компонент, выделил четыре фактора с собственными значениями >1 (см. табл. 2).

В 1-й фактор вошли утверждения, отражающие нарушение ментальных функций — сна, способности концентрироваться и запоминать информацию (№7, №8, №14), а также ощущения усталости и бессилия (№1, №5, №11). Внутренняя согласованность утверждений 1-го фактора оказалась хорошей: коэффициент корреляции α Кронба-

ха = 0,80; коэффициент межпунктовой корреляции = 0,41. Этот фактор назван «Нарушение ментальных функций и ощущение усталости» (см. табл. 2).

Основные утверждения, составившие 2-й фактор, отражают наличие эмоциональных нарушений — тревоги и депрессии (№3, №10), а также низкой устойчивости к стрессу (№9) (см. табл. 2). В этот же фактор вошли утверждения «у меня бывают головные боли» (№6) и «у меня мало сил» (№11). Все утверждения 2-го фактора достаточно согласованы между собой: α Кронбаха = 0,76; коэффициент межпунктовой корреляции = 0,39. Этот фактор назван «Нарушение функции эмоций, ощущение бессилия, стресс и головная боль».

Утверждения №2 и №12 составили 3-й фактор. Их внутренняя согласованность оказалась достаточной: α Кронбаха = 0,70; коэффициент межпунктовой корреляции = 0,54. Этот фактор назван «Ощущение напряжения и боли в мышцах».

Утверждения №4 и №13, отражающие наличие повышенной чувствительности к яркому свету и к некоторым запахам (гиперсенситивности), вошли в 4-й фактор

Таблица 2. Четырехфакторная структура русскоязычной версии ОЦС, сокращенной для применения в группе пациентов, страдающих головными болями

Table 2. Four-factor structure of the Russian-language version of the Central Sensitization Inventory reduced for a group of patients with headache

Фактор Утверждение	Фактор 1. Нарушение ментальных функций и ощущение усталости	Фактор 2. Нарушение функции эмоций, ощущение бессилия, стресс и головная боль	Фактор 3. Ощущение напряжения и боли в мышцах	Фактор 4. Гиперсенситивность
1. Я просыпаюсь уставшим и неотдохнувшим	0,744			
2. У меня болезненные и напряженные мышцы			0,814	
3. У меня бывают приступы тревоги		0,644		
4. Я чувствителен/чувствительна к яркому свету				0,806
5. Я легко устаю от физической нагрузки	0,477			
6. У меня бывают головные боли		0,523		
7. Я не очень хорошо сплю	0,719			
8. Мне трудно сосредоточиться	0,612			
9. Стресс ухудшает мои симптомы		0,720		
10. У меня бывают состояния угнетенности и подавленности		0,715		
11. У меня мало сил	0,581	0,494		
12. Мышцы моей шеи и плеч напряжены			0,801	
13. Я чувствителен/чувствительна к некоторым запахам				0,755
14. У меня проблемы с запоминанием	0,589			

Примечание. ОЦС — опросник для оценки центральной сенситизации.

Note. ОЦС — Central Sensitization Inventory.



Рис. 1. График собственных значений сокращенной формы ОЦС.

Наибольшее уменьшение собственных значений факторов (от 4,97 до 1,40) имеет место при переходе от 1-го ко 2-му фактору. Здесь и на рис. 2, 3: ОЦС — опросник для оценки центральной сенситизации.

Fig. 1. Eigenvalues of the shortened CSI.

The greatest decrease in eigenvalues of factors (from 4.97 to 1.40) occurs when moving from the 1st to the 2nd factor.

с хорошими факторными нагрузками. Внутренняя согласованность этого фактора оказалась недостаточной: α Кронбаха = 0,63 при хорошем коэффициенте межпунктовой корреляции = 0,46. Этот фактор назван «Гиперсенситивность».

Иерархический кластерный анализ

На 4-м этапе провели кластерный анализ сокращенной формы ОЦС. Результаты иерархического кластерного анализа представлены на **рис. 2**.

Иерархическая дендрограмма показывает особенности объединения симптомов в кластеры. Метод «ближайшего соседа» выявил интуитивно понятные пары утверждений, отражающие наличие когнитивных нарушений (проблемы с концентрацией и памятью), эмоциональных нарушений (наличие тревоги и депрессии), ощущения усталости и бессилия, ощущения напряжения и боли в мышцах, наличие повышенной чувствительности к яркому свету и некоторым запахам. Также дендрограмма показывает более сложные отношения между этими парами и наличием ГБ, нарушением сна, влиянием стресса.

Таблица 3. Характеристика трех кластеров по средним значениям частоты каждого симптома
Table 3. Characteristics of three clusters by mean incidence of each symptom

Названия разделов сокращенной версии ОЦС	Средний балл по каждому утверждению опросника		
	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер
1. Чувствительность к некоторым запахам	0,6	1,4	2,8
2. Чувствительность к яркому свету	0,8	1,4	2,2
3. Нарушения памяти	0,9	1,6	2,6
4. Нарушения концентрации	1,1	1,8	2,6
5. Тревога	1,2	1,8	2,5
6. Депрессия	1,2	2,0	2,8
7. Усталость от физической нагрузки	1,3	2,2	3,1
8. Мало сил	1,3	2,5	3,2
9. Сон	1,4	2,1	2,8
10. Усталость после пробуждения	1,6	2,6	3,3
11. Стресс усиливает симптомы	1,7	2,6	3,2
12. Болезненные напряженные мышцы	1,8	2,3	3,0
13. Головная боль	2,1	2,9	3,2
14. Напряжение мышц шеи и плеч	2,4	2,8	3,5
Общий балл по всем 14 разделам, $\mu \pm \sigma$	19 \pm 5	31 \pm 3	41 \pm 4

Примечание. Симптомы перечислены в порядке возрастания их средних значений в 1-м кластере. ОЦС — опросник для оценки центральной сенситизации. $\mu \pm \sigma$ — среднее значение \pm стандартное отклонение.

Note. The symptoms are listed in ascending order of their average values in the 1st cluster. ОЦС — Central Sensitization Inventory. $\mu \pm \sigma$ — average value \pm standard deviation.

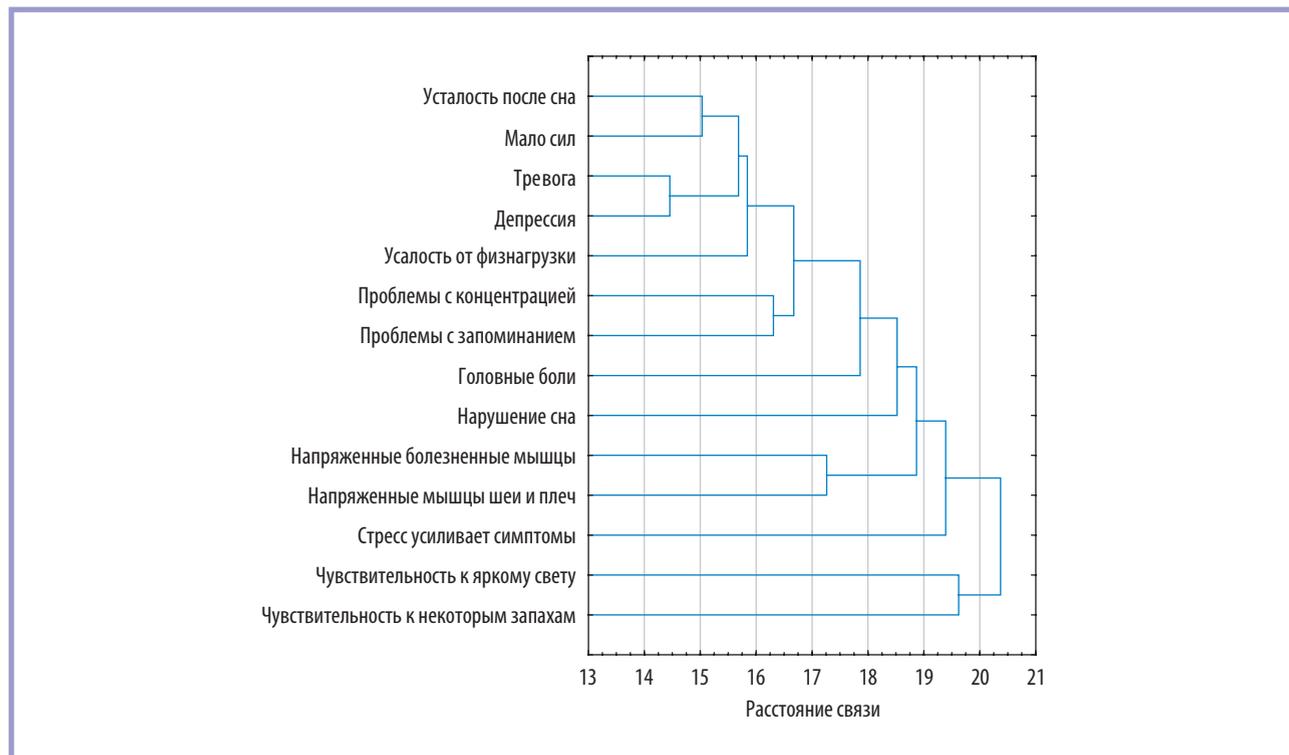


Рис. 2. Иерархическая дендрограмма для 14 разделов ОЦС.

Названия разделов ОЦС сокращены для лучшего восприятия взаимосвязей между кластерами.

Fig. 2. Hierarchical dendrogram for 14-item CSI.

The names of the items are shortened for better understanding of relationships between clusters.

Таблица 4. Сравнение трех групп пациентов, сформированных на основе трех выделенных кластеров (n=240)
Table 4. Comparison of three groups of patients based on three clusters (n=240)

Показатель	Группы пациентов в соответствии с кластерами			Всего	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа		
Средний возраст, годы, $\mu \pm \sigma$	39,5 \pm 11,4	40,1 \pm 10,6	38,6 \pm 9,8	—	
Соотношение мужчины/женщины	43%/57%	8%/92%	5%/95%	—	
Длительность заболевания, годы, $\mu \pm \sigma$	3,6 \pm 4,6	6,9 \pm 5,1	9,2 \pm 6,5	—	
Число пациентов, n (%)	74 (30,8%)	108 (45%)	58 (24,2%)	240 (100%)	
Преобладающая нозология, n (%)	НБШ	31 (83,8%)	6 (16,2%)	0 (0%)	37 (100%)
	ЦГБ эпизодическая	6 (31,6%)	11 (57,9%)	2 (10,5%)	19 (100%)
	ЦГБ хроническая	0 (0%)	4 (33%)	8 (67%)	12 (100%)
	ГБН эпизодическая*	16 (35,6%)	22 (48,9%)	7 (15,6%)	45 (100%)
	ГБН хроническая	6 (18,7%)	15 (46,9%)	11 (34,4%)	32 (100%)
	Мигрень эпизодическая**	9 (50%)	8 (44,4%)	1 (5,6%)	18 (100%)
	Мигрень хроническая	5 (6,5%)	43 (55,8%)	29 (37,7%)	77 (100%)

Примечание. НБШ — неспецифическая боль в шее; ЦГБ — цервикогенная головная боль; ГБН — головная боль напряжения. * — частые приступы эпизодической ГБН; ** — частые приступы эпизодической мигрени. $\mu \pm \sigma$ — среднее значение \pm стандартное отклонение.

Note. НБШ — nonspecific neck pain; ЦГБ — cervicogenic headache; ГБН — tension-type headache. * — frequent attacks of episodic tension-type headache; ** — frequent attacks of episodic migraine. $\mu \pm \sigma$ — average value \pm standard deviation.

Кластерный анализ методом k-средних выявил три различных не перекрывающихся кластера. Симптомы, ассоциированные с ЦГ, отсутствовали или имели место преимущественно «редко» в 1-м кластере; преимущественно «иногда» или «часто» во 2-м кластере; преимущественно «часто» или «всегда» в 3-м кластере (рис. 3).

Для удобства восприятия графика приводим табл. 3, в которой названия разделов опросника представлены так же, как и на графике, — в порядке возрастания их средних значений в 1-м кластере.

Как следует из рис. 3 и табл. 3, во всех трех кластерах чаще всего имели место три симптома: ощущение болезненности и напряженности мышц вообще; ощущение напряжения именно в мышцах шеи и плеч; наличие ГБ. Симптомы, отражающие наличие усталости, низкой устойчивости к стрессу и нарушение сна занимали второе место по частоте.

Среднее значение общего балла по сокращенной форме ОЦС в 1-м кластере оказалось вдвое ниже, чем в 3-м кластере (см. табл. 3).

На 5-м этапе на основе трех выделенных кластеров сформировали соответственно три группы пациентов и провели статистический анализ (табл. 4).

Как показывает табл. 4, сравнение групп выявило различия по их половому составу, по длительности заболевания и по преимущественной нозологии. Так, 1-я группа (в ней симптомы, ассоциированные с ЦГ, имели место преимущественно «редко») включает больше мужчин; длительность заболевания в этой группе оказалась наименьшей; в ней преобладают пациенты с НБШ (42%) и эпизодическими ГБ (42%), а пациентов с хроническими ГБ примерно 15%.

Во 2-ю группу вошли пациенты как с эпизодическими ГБ (38%), так и с хроническими ГБ (57%); пациенты с НБШ составили в ней минимальную долю — 5%.

В 3-й группе (в ней половина симптомов, ассоциированных с ЦГ, имела место «часто» и «всегда») преоблада-

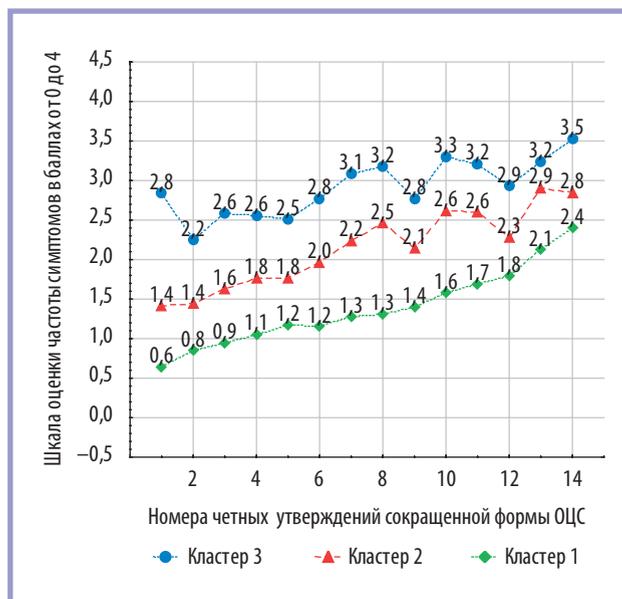


Рис. 3. Кластерный анализ сокращенной формы ОЦС методом k-средних.

На оси X отложены номера четных утверждений сокращенной формы ОЦС в той последовательности, как они представлены в табл. 3, на оси Y — средние значения частоты симптомов, ассоциированных с центральной гиперчувствительностью. По легенде частоту симптомов оценивают дескрипторами «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «всегда», каждому из которых соответствуют числа от 0 («никогда») до 4 («всегда»).

Fig. 3. K-means clustering for the shortened CSI.

The X axis shows the numbers of even statements of the shortened CSI in the order they are presented in Table 3; the Y axis — mean incidence of symptoms associated with central hypersensitivity. In legend, the incidence of symptoms is assessed using the descriptors “never”, “rarely”, “sometimes”, “often” and “always”, and each one corresponds to numbers from 0 (“never”) to 4 (“always”).

ли женщины, страдающие хроническими ГБ (83%), преимущественно мигренью (40%); длительность заболевания в этой группе оказалась наибольшей; пациенты, страдающие НБШ, не вошли в эту группу.

Таким образом, длительность заболевания и преобладающая нозология может оказывать влияние на частоту и выраженности симптомов, ассоциированных с ЦГ: длительность заболевания в 1-й группе оказалась наименьшей; 1-я группа состоит преимущественно из пациентов с НБШ и содержит минимальную долю (6,8%) пациентов с хронической мигренью; 3-я группа наполовину (50%) состоит из пациентов с хронической мигренью, содержит большую долю (33%) пациентов с хронической ГБН и ЦГБ и не включает пациентов с НБШ.

На 6-м этапе провели ROC-анализ и рассчитали точку отсечения, позволяющую с большой долей вероятности предположить наличие ГБ у пациентов с НБШ. Значение точки отсечения для НБШ составило 24 балла (чувствительность (Se)=99%; специфичность (Sp)=97; AUC (площадь под ROC-кривой)=0,998 при $p < 0,0001$). Значение ≥ 24 баллов у пациентов с НБШ с большой долей вероятности указывает на наличие ГБ.

Кроме того, рассчитали точки отсечения для выявления различий между 1-м и 2-м кластерами, а также между 2-м и 3-м кластерами. Точка отсечения для дифференцировки между 1-м и 2-м кластерами > 24 баллов (Se=99%; Sp=97%; AUC=0,997 при $p < 0,0001$). Точка отсечения для дифференцировки между 2-м и 3-м кластерами > 34 баллов (Se=93; Sp=98; AUC=0,997 при $p < 0,0001$).

Корреляция между двумя версиями опросника

На 7-м этапе рассчитали коэффициент корреляции r Пирсона между полной и сокращенной версиями ОЦС: значение $r=0,91$ подтверждает сильную положительную связь между двумя версиями опросника.

Обсуждение

Цель нашего исследования состояла в сокращении ОЦС до оптимального набора утверждений, отражающего симптомы пациентов с наиболее распространенными формами первичных ГБ — ГБН и мигренью, а также с ЦГБ. В результате из 25 утверждений ОЦС оставлено 14 утверждений, причем корреляция между полной и сокращенной версиями ОЦС оказалась отличной ($r=0,91$).

Факторный анализ

Факторный анализ показал, что сокращенную версию ОЦС можно охарактеризовать как цельный инструмент, включающий четыре фактора (домена), отражающих комплексы симптомов, свойственных пациентам, страдающим ГБ: нарушение ментальных функций (сна, концентрации, памяти) и ощущение усталости, бессилия; нарушение функции эмоций (наличие тревоги, депрессии), низкая устойчивость к стрессу и ощущение бессилия; ощущение болезненности и напряженности мышц (преимущественно мышц шеи и плеч); повышенная чувствительность к различным стимулам (в частности, к яр-

кому свету и некоторым запахам). Сравнение факторной структуры сокращенной нами формы ОЦС с факторной структурой оригинального опросника и его различных адаптированных версий показало, что факторы сокращенной нами версии лучше отражают симптомы целевой аудитории — пациентов, страдающих болью в шее и ГБ. В оригинальном ОЦС и его адаптированных версиях факторы состоят из различного пула утверждений, при этом некоторые утверждения не входят ни в один из факторов [1—3, 9, 15—17].

Кластерный анализ

Кластерный анализ на основе k -средних показал, что в группе пациентов, страдающих НБШ и ГБ, сокращенная версия ОЦС позволяет различать частоту симптомов, ассоциированных с ЦГ: в 1-м кластере большинство симптомов имеют место преимущественно «никогда», «редко» или «иногда»; во 2-м кластере — «иногда» или «часто»; в 3-м кластере — в основном «часто» или «всегда» (см. табл. 3). В каждом кластере частота симптомов варьирует, однако некоторые из них имеют место часто в каждом из трех кластеров (см. табл. 3).

Самыми частыми симптомами во всех трех кластерах оказались ощущение напряжения мышц шеи, плеч и ГБ (см. рис 3, табл. 3). Эти симптомы во 2-м кластере имели место преимущественно «часто», а в 3-м кластере — «часто» или «всегда». Это соответствует составу групп, сформированных на основе кластерного анализа: 2-ю группу составили пациенты как с частыми приступами эпизодических ГБ, так и с хроническими ГБ, а 3-ю группу составили пациенты преимущественно с хроническими ГБ (см. табл. 4). Наши результаты согласуются с результатами популяционных исследований, в которых показано, что первичные ГБ часто сопровождаются болью в шее — она имеет место у 76,2% пациентов с мигренью, у 88,4% пациентов с ГБН и у 89,3% пациентов с сочетанием мигрени и ГБН [18]. ГБ влияет на чувствительность мышц шеи к пальпации — она выражена в большей степени у пациентов с хроническими ГБ и в меньшей степени у пациентов с НБШ, не страдающих ГБ [19]. Есть основания полагать, что напряжение и болезненность перикраниальных мышц играет важную роль в хронизации ГБ, в том числе при сочетании ГБ с НБШ [18—20].

Наши результаты согласуются с результатами кластерного анализа ОЦС, сокращенного до 9 разделов для применения в выборке пациентов со скелетно-мышечной болью [6], а также с результатами кластерного анализа полной версии ОЦС, проведенного A.I. Cuesta-Vargas и соавт. (2020) в выборке из 2479 тыс. пациентов [21]. В этих исследованиях также выявлено три отдельных непересекающихся кластера. Этим кластерам авторы предложили дать названия по интенсивности симптомов, ассоциированных с ЦГ: в 1-м кластере симптомы выражены «легко», во 2-м кластере — «умеренно», в 3-м кластере — «сильно» [6, 21, 22]. В этой связи уместно заметить, что симптомы, ассоциированные с ЦГ, оценивают не по интенсивности, а по частоте, именно для этого опросник снабжен наречиями частотности — «никогда», «редко», «иногда», «часто», «всегда». Опросник не оценивает центральную сенситизацию, он выявляет частоту всех симптомов в структуре синдрома центральной гиперчувствительности.

Выявление модели из трех кластеров для полной версии ОЦС ставит под сомнение рекомендованный разработчиком умозрительный метод разделения «уровня центральной сенситизации» на пять степеней: субклинический уровень (0—29 баллов), легкий уровень (30—39 баллов), умеренный уровень (40—49 баллов), выраженный уровень (50—59 баллов) и критический уровень (60—100 баллов) [9]. Сомнения обусловлены тем, что увеличение числа кластеров >3 обнаруживает их взаимное перекрытие [21]. Поэтому на основе такой модели невозможно правильно сформировать соответствующие различающиеся группы пациентов.

Перечень утверждений, составляющих сокращенную форму ОЦС, хорошо отражает основные симптомы пациентов, страдающих ГБ. Так, утверждения 1-го фактора выявляют наличие усталости, бессонницы, нарушение когнитивных функций — ухудшение памяти и способности к концентрации. В проведенных ранее исследованиях показано, что нарушение сна коррелирует с интенсивностью и частотой приступов ГБ и имеет связь с бременем ГБ. Эта связь двунаправленная: с одной стороны, нарушение сна может предшествовать приступу ГБ и быть его триггером; с другой стороны, ГБ сама по себе может нарушить сон [23, 24]. Нарушение сна при хронической мигрени может быть следствием нарушения циркадного ритма и измененной секреторной функция гипоталамуса [25]. С нарушением сна связаны усталость и утомляемость — частые жалобы пациентов, страдающих мигренью [26].

Нарушение когнитивных функций выявляют как при ГБН, так и при мигрени [27—29]. При ГБН риск развития несосудистой деменции выше, чем в популяции [30]. При хронической ГБН степень нарушения когнитивных функций коррелирует с изменениями уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола) [31, 32]. У пациентов, страдающих мигренью, также имеет место дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [33, 34].

Утверждения 2-го фактора, выявляющие наличие тревоги, депрессии и низкой устойчивости к стрессу, также отражают симптомы пациентов, страдающих ГБ. Среди пациентов, страдающих ГБН, тревога и депрессия распространены в большей степени, чем среди тех, кто не страдает ГБ [35]. Установлено, что тревога коморбидна мигрени как у взрослых [36—39], так и у детей и подростков [40]. У тревожных пациентов, страдающих мигренью, симптомы могут быть облегчены анксиолитиками; поэтому для коррекции лечения пациентов, страдающих мигренью, рекомендован скрининг на наличие тревоги [37]. Мигрени коморбидна не только тревога, но и депрессия, причем эта связь двунаправленная — развитие одного заболевания увеличивает риск развития другого [39, 41]. Симптомы депрессии усиливаются во время приступа мигрени [39, 42]. Стресс вносит свой вклад в патофизиологию как ГБН, так и мигрени [29, 39, 43].

Утверждения 3-го фактора также хорошо отражают симптомы пациентов, страдающих ГБ (см. табл. 2). Болез-

ненность мышц шеи и плеч при пальпации существенно выше у пациентов с хроническими ГБ; напряжение мышц шеи и плеч играет важную роль в хронизации ГБ [18—20, 29, 44, 45]. Ощущение напряжения мышц шеи и плеч в нашем исследовании оказалось самой частой жалобой пациентов всех трех групп (см. рис. 3, табл. 3).

Основные утверждения 4-го фактора (см. табл. 2), выявляющие наличие фотофобии и осмофобии, также важно учитывать при опросе пациентов с ГБ. Фотофобия — частый симптом мигрени и один из ее диагностических критериев [46, 47]. Осмофобия также часто сопутствует мигрени — с ней ассоциировано 47,5% приступов мигрени без ауры; осмофобия сопровождает как минимум четверть приступов мигрени у 67,5% пациентов. Включение осмофобии в перечень диагностических критериев мигрени позволило бы увеличить точность ее диагностики на 9% [48]. В нашем исследовании утверждение «некоторые запахи вызывают у меня ощущение головокружения и тошноты» чаще отмечено именно в 3-й группе, состоящей преимущественно из пациентов с хронической мигренью (см. рис. 3, табл. 3, 4). Однако осмофобия не всегда беспокоит пациентов, страдающих мигренью (и не всех из них) [48]. Возможно, поэтому во 2-й группе (также включающей пациентов с хронической мигренью) частота осмофобии составляет в среднем 1,4 балла (значение между «редко» и «иногда»). В любом случае значение этого симптома при мигрени требует дальнейшего изучения [48].

Сокращенная нами форма ОЦС ориентирована в первую очередь на клиницистов; время ее заполнения составляет в среднем 1 мин. Это существенно облегчает ее применение в повседневной практике. Она быстро выявляет индивидуальные факторы, провоцирующие ГБ и способствующие ее хронизации: напряжение перикраниальных мышц, нарушение сна, переутомление, стресс, тревогу, депрессию, — и облегчает задачу адресно и обоснованно назначать соответствующее лечение и давать необходимые рекомендации [24, 49, 50]. Также ее можно использовать в клинических исследованиях в группах пациентов, страдающих БШ и ГБ.

Полная версия ОЦС содержит перечень утверждений (44%), не отражающих симптомы пациентов, страдающих ГБ. Однако она выявляет симптомы, ассоциированные с центральной сенситизацией, в том числе в группах пациентов, страдающих ГБ (в частности, мигренью) [51]. Это делает ее незаменимой в соответствующих клинических исследованиях.

Заключение

Сокращенная форма опросника для оценки центральной сенситизации может быть успешно использована в повседневной практике и клинических исследованиях в группе пациентов, страдающих болью в шее и головной болью.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, Perez Y, Gatchel RJ. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract.* 2012 Apr;12(4):276-285. Epub 2011 Sept 27. PMID: 21951710; PMCID: PMC3248986. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x>
- Бахтадзе М.А., Кукушкин М.Л., Филатова Е.Г., Латышева Н.В., Прокуряков К.В., Бердникова А.В. Русскоязычная версия опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при неспецифической боли в шее, сочетающейся с головными болями. *Российский журнал боли.* 2021;20(1):12-20. Bakhtadze MA, Kukushkin ML, Filatova EG, Latisheva NV, Proskuryakov KV, Berdnikova AV. Russian language version of the Central sensitization inventory: validity and reliability of the questionnaire for non-specific neck pain and headaches. *Russian Journal of Pain.* 2022;20(1):12-20. (In Russ.). [тоже, что и п.3](https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x)
- Бахтадзе М.А., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Прокуряков К.В., Качановский М.С. Русскоязычная версия Опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при неспецифической боли в шее и спине. *Российский журнал боли.* 2021;19(3):12-20. Bakhtadze MA, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Davydov OS, Proskuryakov KV, Kachanovsky MS. Russian language version of the Central sensitization inventory: validity and reliability of the questionnaire for chronic non-specific neck and back pain. *Russian Journal of Pain.* 2021;19(3):12-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20211903112>
- Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):110-117. Kukushkin ML. Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):110-117. (In Russ.).
- Яхно Н.Н., Кукушкин, М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН.* 2012;67(9):54-58. Yakhno NN, Kukushkin ML. Medico-biologic and socio-economic aspects. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk = Annals of Russian Academy of Medical Sciences.* 2012; 67(9):54-58. (In Russ.).
- Nishigami T, Tanaka K, Mibu A, Manfuku M, Yono S, Tanabe A. Development and psychometric properties of short form of central sensitization inventory in participants with musculoskeletal pain: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200152>
- Kirshner B, Guyatt G. A methodological framework for assessing health indices. *J Chronic Dis.* 1985;38(1):27-36. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(85\)90005-0](https://doi.org/10.1016/0021-9681(85)90005-0)
- Леонова М.В. Оценка исходов пациентами в клинических исследованиях. *Качественная клиническая практика.* 2016;2:38-45. Leonova MV. Patient reported outcomes in clinical studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2016;2:38-45. (In Russ.).
- Neblett R. The central sensitization inventory: A user's manual. *Journal of Applied Biobehavioral Research.* 2018;23(2):e12123. <https://doi.org/10.1111/jabr.12123>
- FDA. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2006;4(1):79 <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-79>
- Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, de Vet HC. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2007 Jan;60(1):34-42. Epub 2006 Aug 24. PMID: 17161752. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
- Tanaka K, Nishigami T, Mibu A, Manfuku M, Yono S, Yukioka S, Miki K. Cutoff Value for Short Form of Central Sensitization Inventory. *Pain Practice.* 2020;20(3):269-276. <https://doi.org/10.1111/papr.12850>
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia.* 2013;33(9):629-808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
- Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терешенко С.Н. *Методы статистической обработки медицинских данных. Методические рекомендации дляординаторов, аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников.* М.: РКНПК; 2012. Kochetov AG, Lyang OV, Masenko VP, Zhiron IV, Nakonechnikov SN, Tereshchenko SN. *Methods of statistical processing of medical data. Methodical recommendations for residents, postgraduate students of medical educational institutions, researchers.* Moscow: RKNPK; 2012.
- Kregel J, Vuijk PJ, Descheemaeker F, Keizer D, van der Noord R, Nijs J, Cagnie B, Mees M, van Wilgen P. The Dutch Central Sensitization Inventory (CSI): Factor Analysis, Discriminative Power, and Test-Retest Reliability. *The Clinical Journal of Pain.* 2016 July;32(7):624-630. PMID: 26418360. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000306>
- Caumo W, Antunes LC, Elkfury JL, Herbstrith EG, Busanello Sipmann R, Souza A, Torres IL, Souza Dos Santos V, Neblett R. The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Pain Research.* 2017 Sept 01;10:2109-2122. PMID: 28979158; PMCID: PMC5589103. <https://doi.org/10.2147/JPR.S131479>
- Klute M, Laekeman M, Kuss K, Petzke F, Dieterich A, Leha A, Neblett R, Ehrhardt S, Ulma J, Schäfer Axel. Cross-cultural adaptation and validation of the German Central Sensitization Inventory (CSI-GE). *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2021;22(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04481-5>
- Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeva N, Jensen R. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalgia.* 2015;35(3):211-219. <https://doi.org/10.1177/0333102414535110>
- Ashina S, Bendtsen L, Burstein R, Iljazi A, Jensen RH, Lipton RB. Pain sensitivity in relation to frequency of migraine and tension-type headache with or without coexistent neck pain: an exploratory secondary analysis of the population study. *Scand J Pain.* 2022 Sept 26;23(1):76-87. PMID: 36137215. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2022-0030>
- Зенкевич А.С., Филатова Е.Г., Латышева Н.В. Мигрень и боль в шее: механизмы коморбидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;(8)1:29-34. Zenkevich AS, Filatova EG, Latisheva NV. Migraine and neck pain: Mechanisms of comorbidity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(1):29-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-29-34>
- Cuesta-Vargas AI, Neblett R, Nijs J, Chiarotto A, Kregel J, van Wilgen CP, Pitarce L, Knezevic A, Gatchel RJ, Mayer TG, Viti C, Roldan-Jiménez C, Testa M, Caumo W, Jeremic-Knezevic M, Nishigami T, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Luciano JV. Establishing Central Sensitization-Related Symptom Severity Subgroups: A Multicountry Study Using the Central Sensitization Inventory. *Pain Medicine.* 2020;21(10):2430-2440. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa210>
- Scerbo T, Colasurdo J, Dunn S, Unger J, Nijs J, Cook C. Measurement Properties of the Central Sensitization Inventory: A Systematic Review. *Pain Pract.* 2018;18(4):544-554. <https://doi.org/10.1111/papr.12636>
- Fernández-De-Las-Peñas C, Fernández-Muñoz JJ, Palacios-Ceña M, Parás-Bravo P, Cigarán-Méndez M, Navarro-Pardo E. Sleep disturbances in tension-type headache and migraine. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2018;11:175628561774544. <https://doi.org/10.1177/1756285617745444>
- Peris F, Donoghue S, Torres F, Mian A, Wöber C. Towards improved migraine management: Determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalgia.* 2017;37(5):452-463. <https://doi.org/10.1177/0333102416649761>
- Peres MFP. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2001;71(6):747-751. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.6.747>
- Karsan N, Goadsby PJ. Migraine Is More Than Just Headache: Is the Link to Chronic Fatigue and Mood Disorders Simply Due to Shared Biological Systems? *Frontiers in Human Neuroscience.* 2021 June 03;15:646692. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.646692>
- de Araújo CM, Barbosa IG, Lemos SMA, Domingues RB, Teixeira AL. Cognitive impairment in migraine: A systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2012;6(2):74-79. <https://doi.org/10.1590/s1980-57642012dn06020002>
- Begasse De Dhaem O, Robbins MS. Cognitive Impairment in Primary and Secondary Headache Disorders. *Current Pain and Headache Reports.* 2022;26(5):391-404. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01039-5>
- Cathcart S, Winefield AH, Lushington K, Rolan P. Stress and tension-type headache mechanisms. *Cephalgia.* 2010;30(10):1250-1267. <https://doi.org/10.1177/0333102410362927>
- Yang F-C, Lin T-Y, Chen H-J, Lee J-T, Lin C-C, Kao C-H. Increased Risk of Dementia in Patients with Tension-Type Headache: A Nationwide Retrospective Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156097>

31. Kotb MA, Kamal AM, Al-Malki D, Abd El Fatah AS, Ahmed YM. Cognitive performance in patients with chronic tension-type headache and its relation to neuroendocrine hormones. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;56(1):16. <https://doi.org/10.1186/s41983-020-0150-3>
32. Qu P, Yu J-X, Xia L, Chen G-H. Cognitive Performance and the Alteration of Neuroendocrine Hormones in Chronic Tension-Type Headache. *Pain Practice*. 2018;18(1):8-17. <https://doi.org/10.1111/papr.12574>
33. Beech EL, Riddell N, Murphy MJ, Crewther SG. Sex and stress hormone dysregulation as clinical manifestations of hypothalamic function in migraine disorder: A meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*. 2023;58(4):3150-3171. <https://doi.org/10.1111/ejn.16087>
34. Paschali M, Lazaridou A, Rist P, Curiel M, Afsarifarid K, Moore S, Bernstein C. Cortisol Awakening Response In Patients With Episodic Migraines Receiving Acceptance And Commitment Therapy. *The Journal of Pain*. 2023;24(4 Suppl):97-98. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2023.02.278>
35. Song T-J, Cho S-J, Kim W-J, Yang KI, Yun C-H, Chu MK. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165316>
36. Luo J. Association between migraine and anxiety symptoms: Results from the study of women's health across the nation. *Journal of Affective Disorders*. 2021;295:1229-1233. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.036>
37. Karimi L, Wijeratne T, Crewther SG, Evans AE, Ebad D, Khalil H. The Migraine-Anxiety Comorbidity Among Migraineurs: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2020;11:613372. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.613372>
38. Raudenská J, Macko T, Vodičková Š, Buse DC, Javůrková A. Anxiety Disorders, Anxious Symptomatology and Related Behaviors Associated With Migraine: A Narrative Review of Prevalence and Impact. *Current Pain and Headache Reports*. 2025;29(1):40. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01312-9>
39. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn J-I, Loiacono C, Nibberg-Piksoöt T, Puma M, Sforza G, Tobia A, Ornello R, Serafini G. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *The Journal of Headache and Pain*. 2019;20(1):51. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>
40. Falla K, Kuziek J, Mahnaz SR, Noel M, Ronksley PE, Orr SL. Anxiety and Depressive Symptoms and Disorders in Children and Adolescents With Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2022;176(12):1176-1187. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.3940>
41. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60(8):1308-1312. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000058907.41080.54>
42. de Vries Lentsch S, Louter MA, van Oosterhout WJ, van Zwet EW, van Noorden MS, Terwindt GM. Depressive symptoms during the different phases of a migraine attack: A prospective diary study. *Journal of Affective Disorders*. 2022;297:502-507. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.046>
43. Borsook D, Maleki N, Becerra L, McEwen B. Understanding Migraine through the Lens of Maladaptive Stress Responses: A Model Disease of Allostatic Load. *Neuron*. 2012;73(2):219-234. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.01.001>
44. Rota E, Mongini F. Muscle Tenderness and Psychiatric Comorbidity: A Vicious Cycle in Migraine Chronicization. *Frontiers in Neurology*. 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00148>
45. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *The Journal of Headache and Pain*. 2008;9(5):295-300. <https://doi.org/10.1007/s10194-008-0061-7>
46. Wilkins AJ, Haigh SM, Mahroo OA, Plant GT. Photophobia in migraine: A symptom cluster? *Cephalalgia*. 2021;41(11-12):1240-1248. <https://doi.org/10.1177/03331024211014633>
47. ICHD-3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
48. Terrin A, Mainardi F, Lisotto C, Mampreso E, Fuccaro M, Maggioni F, Zanchin G. A prospective study on osmophobia in migraine versus tension-type headache in a large series of attacks. *Cephalalgia*. 2020 Apr;40(4):337-346. Epub 2019 Sept 19. PMID: 31537108. <https://doi.org/10.1177/0333102419877661>
49. Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова, В.В., Артеменко, А.Р.; Ахмадеева Л.Р., Головачева В.А., Данилов А.Б., Екушева Е.В., Исагулян Э.Д., Корешкина М.И., Курушина О.В., Латышева Н.В., Лебедева Е.Р., Наприенко М.В., Осипова В.В., Павлов Н.А., Парфенов В.А., Рачин А.П., Сергеев А.В., Skorobogatikh К.В., Табеева Г.Р., Филатова Е.Г. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, Artemenko AR, Akhmadeeva LR, Golovacheva VA, Danilov AB, Ekusheva EV, Isagulyan ED, Koreshkina MI, Kurushina OV, Latysheva NV, Lebedeva ER, Naprienko MV, Ostrova VV, Pavlov NA, Parfenov, VA, Rachin AP, Sergeev AV, Skorobogatikh KV, Tabeeva GR, Filatova EG. Clinical guidelines "Migraine". *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-3):4-36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>
50. Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова, В.В., Артеменко, А.Р.; Ахмадеева Л.Р., Головачева В.А., Данилов А.Б., Екушева Е.В., Исагулян Э.Д., Корешкина М.И., Курушина О.В., Латышева Н.В., Лебедева Е.Р., Наприенко М.В., Осипова В.В., Павлов Н.А., Парфенов В.А., Рачин А.П., Сергеев А.В., Skorobogatikh К.В., Табеева Г.Р., Филатова Е.Г. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(2-3):4-28. Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, Artemenko AR, Akhmadeeva LR, Golovacheva VA, Danilov AB, Ekusheva EV, Isagulyan ED, Koreshkina MI, Kurushina OV, Latysheva NV, Lebedeva ER, Naprienko MV, Ostrova VV, Pavlov NA, Parfenov, VA, Rachin AP, Sergeev AV, Skorobogatikh KV, Tabeeva GR, Filatova EG. Clinical guidelines for Clinical Guidelines for Headache Stress. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-3):4-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220234>
51. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, Kobayashi S, Hirata K. Central Sensitization in Migraine: A Narrative Review. *Journal of Pain Research*. 2022 Sept 07;15:2673-2682. PMID: 36101891; PMCID: PMC9464439. <https://doi.org/10.2147/JPR.S329280>

Поступила 07.04.2025

Received 07.04.2025

Принята к печати 10.06.2025

Accepted 10.06.2025

Топографо-анатомические особенности костей мозгового черепа у пациентов с классической невралгией тройничного нерва

© В.А. БАЛЯЗИН, Е.В. БАЛЯЗИНА, О.М. ЗЫКОВА, К.П. КРАВЧИК, А.В. АФАНАСЬЕВА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить топографо-анатомические особенности костей мозгового черепа, краниоцервикальной области, верхних мозжечковых артерий у пациентов с классической невралгией тройничного нерва (кНТН) посредством выполнения мультиспиральной компьютерной ангиографии в режиме 3D.

Материал и методы. Исследование проведено на базе неврологического центра клиники ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России в период с января по ноябрь 2024 г. В исследование были включены 32 пациента с кНТН в возрасте от 56 до 77 лет (опытная группа), а также 15 человек без болевого синдрома (контрольная группа). Всем пациентам были проведены сбор жалоб, анамнеза, неврологический осмотр, нейровизуализация посредством магнитно-резонансной томографии, мультиспиральной компьютерной ангиографии в режиме 3D. Статистическая обработка проводилась с учетом критического уровня значимости 5% ($p < 0,05$).

Результаты. К особенностям краниоцервикальной области у пациентов с кНТН относятся: преимущественное более высокое расположение правой вершины пирамиды височной кости (71,8%), совпадение сторонности болевых пароксизмов и вышестоящей пирамиды височной кости (28,2%) ($p = 0,001$), паттерн А взаиморасположения костей основания черепа (65,6%) ($p = 0,001$): наклон вышестоящей пирамиды височной кости вентро-каудо-латерально, противоположной — дорсо-ростро-медиально, латерализация центральной точки турецкого седла в сторону нижележащей пирамиды височной кости, асимметричное расположение больших крыльев клиновидной кости с более дорсальной и каудальной позицией такового на стороне нижележащей пирамиды, боковая ротация затылочной кости, изменение соотношения затылочной кости, позвонков С1, С2 (28,1%).

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы определить возможные пути усовершенствования прогнозирования дебюта классической невралгии тройничного нерва, а также пути воздействия с целью оптимизации терапии с учетом полученных данных.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва, мультиспиральная компьютерная ангиография, нейроваскулярный конфликт, топографо-анатомические особенности.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Балязин В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8381-8876>

Балязина Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9967-4405>

Зыкова О.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5822-1178>

Кравчик К.П. — <https://orcid.org/0000-0002-5745-2935>

Афанасьева А.В. — <https://orcid.org/0009-0004-9018-5973>

Автор, ответственный за переписку: Зыкова Оксана Михайловна — e-mail: doctor-evus@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Балязин В.А., Балязина Е.В., Зыкова О.М., Кравчик К.П., Афанасьева А.В. Топографо-анатомические особенности костей мозгового черепа у пациентов с классической невралгией тройничного нерва. *Российский журнал боли.* 2025;23(3):33–41. <https://doi.org/10.17116/pain20252303133>

Topographic and anatomical features of cranial bones in patients with classical trigeminal neuralgia

© В.А. БАЛЯЗИН, Е.В. БАЛЯЗИНА, О.М. ЗЫКОВА, К.П. КРАВЧИК, А.В. АФАНАСЬЕВА

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Objective. To study the topographic and anatomical features of cranial bones, craniocervical region and upper cerebellar arteries in patients with classical trigeminal neuralgia (CTN) using 3D CT angiography.

Material and methods. The study was conducted at the Rostov State Medical University between January and November 2024. There were 32 patients with classical trigeminal neuralgia aged 56–77 years (experimental group), as well as 15 people without pain syndrome (control group). Diagnostic measures included collection of complaints, anamnesis, neurological examination, neuroimaging (MRI), 3D CT angiography. Differences were significant at $p < 0.05$.

Results. Craniocervical features in patients with CTN include predominant higher location of the right apex of petrous temporal bone (71.8%), coinciding sides of pain paroxysms and superior petrous temporal bone (28.2%) ($p=0.001$), pattern A of skull base bone arrangement (65.6%) ($p=0.001$): ventrocaudolateral slope of superior petrous temporal bone and dorsorostroromedial slope of contralateral bone, lateralization of central point of sella turcica towards the underlying petrous temporal bone, asymmetric arrangement of major sphenoid wings with more dorsal and caudal position on the side of the underlying petrous temporal bone, lateral rotation of the occipital bone, changed ratio of the occipital bone, C1, C2 (28.1%).

Conclusion. Further research is needed to improve prediction and therapy of classical trigeminal neuralgia.

Keywords: trigeminal neuralgia, CT angiography, neurovascular conflict, topographic and anatomical features.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Balyazin V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8381-8876>

Balyazina E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9967-4405>

Zykova O.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5822-1178>

Kravchik K.P. — <https://orcid.org/0000-0002-5745-2935>

Afanasyeva A.V. — <https://orcid.org/0009-0004-9018-5973>

Corresponding authors: Zykova O.M. — e-mail: doctor-evus@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Balyazin VA, Balyazina EV, Zykova OM, Kravchik KP, Afanasyeva AV. Topographic and anatomical features of cranial bones in patients with classical trigeminal neuralgia. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):33–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252303133>

Введение

Одним из видов прозопалгий, связанных с поражением тройничного нерва, является классическая невралгия тройничного нерва (кНТН), характеризующаяся внезапными кратковременными, но мучительными приступами лицевой боли в одной или нескольких ветвях тройничного нерва, что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов.

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость кНТН составляет 2–4 человека на 100 тыс. населения в год, кНТН встречается у 30–50 больных на 100 тыс. населения [1].

Относительная редкость кНТН подтверждена локальными эпидемиологическими исследованиями, согласно которым она встречается в 0,3% случаев [2], однако низкая частота данной орофациальной боли не умаляет важности продолжения проведения разносторонних исследований данной прозопалгии, представляющей собой одно из наиболее интенсивных болевых страданий.

На сегодняшний день основной теорией патогенеза кНТН, принятой в широких научных кругах, является теория сосудистой компрессии корешка тройничного нерва, на основании которой разработаны успешно применяемые методы хирургической и консервативной терапии, позволившие добиться высокого процента ремиссий [3, 4]. Однако, несмотря на высокую интенсивность исследования эффективности и попыток оптимизации консервативных методов лечения, а также совершенствование методики микровазкулярной декомпрессии, на сегодняшний день до сих пор существуют точки приложения, воздействие на которые не имеет достаточного объема исследованной эффективности, как и широко распространенного применения [5–8]. Так, существуют исследования, показывающие наличие определенных анатомических особенностей основания мозгового черепа у пациентов с кНТН. Заслуживают внимания результаты исследования, показавшие связь между более высоким стоянием пирамиды височной кости на стороне болевых пароксизмов [9–12]. Эти данные по-

казывают необходимость более подробного изучения взаиморасположения костей черепа.

Все вышесказанное позволяет предположить взаимосвязь между взаимоотношением костей основания черепа, вероятностью возникновения, а также локализацией прозопалгии. Учитывая отсутствие достаточного объема убедительных исследований влияния изменения взаимоотношения костей основания черепа и мозжечковых сосудов на прогнозирование дебюта и течения кНТН при условии описанных и определенных анатомических предикторов ее развития, а также существующую возможность более подробно объективизировать взаиморасположение структур мозгового черепа, существует необходимость критической и подробной оценки особенностей краниоцервикальной зоны у пациентов с кНТН современными и адекватными методами визуализации, что позволит в дальнейшем оптимизировать консервативное лечение данной группы пациентов.

В настоящее время методом визуализации, который используется в подавляющем большинстве нейрохирургических лечебных учреждений, является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга [13]. При этом использование данного метода на протяжении трех десятилетий не позволило подойти к однозначной оценке его чувствительности в вопросах диагностики нейроваскулярного конфликта [14–17].

Близкое расположение корешка тройничного нерва и верхней мозжечковой артерии, интерпретируемое как нейроваскулярный конфликт, было описано как у лиц без болевого синдрома, так и у добровольцев, а также у пациентов с кНТН на противоположной стороне. Это обстоятельство вызывает интерес у многих специалистов, которые отмечают, что МРТ действительно может визуализировать данное анатомическое соседство. Однако существует значительное количество исследований, в которых выражается сомнение в диагностической ценности МРТ для выявления нейроваскулярного конфликта [18–22].

Эти исследования подчеркивают, что наличие близкого расположения сосудов к корешку тройничного нерва не всегда коррелирует с клиническими проявлениями

невралгии. Таким образом, важность МРТ в диагностике нейроваскулярного конфликта остается предметом обсуждения, что ставит под сомнение возможность однозначной интерпретации полученных данных и требует дальнейших исследований для более глубокого понимания механизма возникновения болевого синдрома у пациентов с кНТН.

В клинике нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета накоплен более чем 15-летний опыт использования мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии (МСРКТ) сосудов головного мозга в трехмерном режиме. В рамках проведенных клинических исследований, а также изучения морфологических особенностей артериальной стенки и КТ-данных на трупном материале были осуществлены интраоперационные топографо-анатомические исследования. Эти работы продемонстрировали высокую чувствительность МСРКТ в диагностике нейроваскулярного конфликта и выявили принципиальные различия между нейроваскулярным конфликтом и контактом [23, 24].

Цель исследования — изучить и описать топографо-анатомические особенности костей мозгового черепа, краниоцервикальной области, а также положения костей основания черепа относительно верхних мозжечковых артерий у пациентов с классической тригеминальной невралгией посредством выполнения мультиспиральной компьютерной ангиографии в режиме 3D.

Материал и методы

Исследование проведено на базе неврологического центра клиники ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России в период с января по ноябрь 2024 г. Дизайн исследования состоял из нескольких этапов. Приглашение участвовать в исследовании получали пациенты, имевшие болевой синдром, соответствующий критериям диагноза «4.1.1.1. Классическая невралгия тройничного нерва» согласно Международной классификации головной боли (МКГБ-3) и Международной классификации орофациальных болей (МКОБ) [25, 26]. Критериями невключения служили наличие декомпенсированной соматической, неврологической, психиатрической патологии; критериями исключения — нежелание участвовать в исследовании, неяска, неоконченное обследование. В итоге из 68 потенциально подходящих пациентов приглашение на интервью и осмотр получили 50 человек. После окончательного отбора в исследование вошли 32 пациента с кНТН в возрасте от 56 до 77 лет (опытная группа). Дополнительно были обследованы 15 человек без болевого синдрома, не соответствующие критериям исключения и невключения, с целью проведения сравнительного анализа полученных данных (контрольная группа) (табл. 1).

Второй этап исследования включал в себя клинико-статистический анализ собранных данных. В рамках данного этапа проводилась интерпретация клинических показателей, результатов тестирования по шкалам, а также анализ нейровизуализационных данных в соответствии с заранее разработанным протоколом.

Завершением данного этапа стало описание характерных паттернов положения костей мозгового черепа у пациентов с кНТН.

Осмотр пациентов включал сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку неврологического статуса по стандартной методике.

Таблица 1. Общая характеристика сформированных групп
Table 1. Characteristics of patients

Параметр	Опытная группа	Контрольная группа
Число пациентов, <i>n</i>	32	15
Соотношение мужчин и женщин	1:1,9	1:1,8
Средний возраст дебюта, годы, <i>M±SD</i>	59,5±1,8	—
Средний возраст на момент исследования, годы, <i>M±SD</i>	65,8±5,1	64,6±4,8
Длительность заболевания, годы, <i>M±SD</i>	6,1±2,3	—

Для исключения органической патологии головного мозга всем пациентам была выполнена МРТ в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях. Исследование проводилось на аппарате Philips Intera компании PHILIPS Medical Systems, который обладает магнитным полем напряженностью 1,5 Тл и возможностью получения срезов толщиной от 1,5 до 5 мм. В процессе МРТ осуществлялась тщательная оценка структуры и целостности тканей головного мозга, а также мозговых оболочек, сосудистой системы и костных элементов черепа.

С целью диагностики нейроваскулярного конфликта и оценки анатомических особенностей краниоцервикальной области, а также структуры костей черепа перед началом лечения пациентам проводилось спиральное компьютерное сканирование, включавшее как нативное сканирование в спиральном режиме, так и контрастное исследование сосудов головного мозга с их болюсным контрастированием.

Алгоритм анализа МСРКТ включал исследование взаимоотношений верхней мозжечковой артерии и корешка тройничного нерва, положения костей мозгового черепа, а также особенностей краниоцервикального перехода, сочленений C0—C1, C1—C2. При диагностике нейроваскулярного конфликта акцентировалось внимание на расположении вершины петли верхней мозжечковой артерии (ВМА) в момент ее перехода из переднего понтомезенцефального сегмента в латеральный относительно края меккелевой ямки, где располагается корешок тройничного нерва (патент №2069971 от 10.01.2012).

При первом типе нейроваскулярного конфликта вершина петли ВМА располагается ниже заднего края меккелевой ямки, где находится корешок тройничного нерва. В этом месте толщина петли составляет от 3 до 4,5 мм, в среднем 3,92 мм. Таким образом, латеральный понтомезенцефальный сегмент петли ВМА оказывает травмирующее воздействие на корешок тройничного нерва. Этот тип конфликта не наблюдается ни у пациентов с кНТН на противоположной стороне, ни у лиц, не страдающих кНТН. Лица, имеющие подобное анатомическое взаимоотношение артерии с корешком тройничного нерва с момента рождения, подвержены риску развития кНТН в пожилом и старческом возрасте.

При втором типе конфликта вершина петли ВМА располагается выше заднего края меккелевой ямки и не пересекает корешок тройничного нерва в вертикальной плоскости. В этом случае повреждающее воздействие на корешок тройничного нерва исходит непосредственно от самой вершины петли ВМА, смещающейся вниз под действием ре-

активной силы систолической волны, которая меняет направление при переходе из переднего понтомезенцефального сегмента в латеральный. Согласно нашим данным, второй тип конфликта встречается с почти одинаковой частотой как у пациентов с кНТН (35%), так и у лиц, не страдающих этим заболеванием (32%) [27—29].

Предыдущие исследования показали, что люди с первым или вторым типом нейроваскулярного контакта могут жить бессимптомно до пожилого возраста, пока не наступит эндотелиальная дисфункция, приводящая к увеличению жесткости артериальной стенки. Это нивелирует демпфирующие свойства артерии и вызывает изменение кровотока из ламинарного в пульсативный [30]. В результате с каждой систолой артерия травмирует корешок и разрушает миелиновую оболочку его аксонов. Дальнейший патогенез развития заболевания подробно освещен в ряде отечественных и зарубежных исследований [31—33]. Как видно из изложенного, нерешенным остается вопрос дифференциальной диагностики между нейроваскулярным контактом как врожденным вариантом и нейроваскулярным конфликтом как патогенетической основой возникновения кНТН.

Оценка различий высот стояния вершин пирамид височных костей проводилась на коронарных срезах: изменения производились относительно касательной к вышестоящей вершине пирамиды, проведенной параллельно линии горизонта.

Для визуальной оценки асимметрии костей основания черепа были проведены прямые через цефалометрические ориентиры [34] (рис. 1):

- линия **A**, проходящая через точки **N** (назион) носовой кости и **Ba** (базиион) затылочной кости;
- линия **B**, проходящая через точки **N** (назион) и **S** (селле) клиновидной кости;
- линии **C** и **D**, проходящие через точки **Po** (порион) височных костей и вершины (**Apex**) пирамид височных костей;
- линия **E**, перпендикулярная линии **A**, проведенная касательно к вышестоящей вершине пирамиды височной кости (**Apex**).

Линии **A** и **E** визуально делят основание черепа на четыре квадранта и позволяют оценить симметрию, взаиморасположение, а также смещение костных структур относительно друг друга и проведенных ориентиров.

Для проведения исследования использовался высокотехнологичный аппарат Philips Ingenuity Core 128 компании PHILIPS Medical Systems (США, 2011). При болюсном контрастировании толщина среза составляла 0,9 мм, инкремент — 0,45, а время сканирования — 2,4 с. Для контрастирования применялось неионное рентгенконтрастное вещество «Сканлюкс 370» (йопамидол), вводимое со скоростью 5 мл/с в объеме 100 мл. Обработка изображений проводилась с использованием программных пакетов MIP, SSD и Volume 3D (Head CTA).

В рамках статистического анализа данных были использованы специализированные программные пакеты Microsoft Office Excel 2016, SPSS 23 (IBM) и Statistica 12 (StatSoft, Inc.). Для оценки нормальности распределения выборок применялся критерий Шапиро—Уилка. Непрерывные данные с нормальным распределением описывались средними значениями (**M**) с 95% доверительными интервалами (95% **CI**) и стандартным отклонением (**SD**). Критический уровень значимости был установлен на уровне 5% ($p < 0,05$), что является общепринятой практикой в научных

исследованиях и позволяет обеспечить надежность полученных результатов.

Результаты

Учитывая соответствие болевого синдрома критериям диагностики кНТН (МКГБ-3, МКОБ), в исследование были включены пациенты с односторонними болями стреляющего характера. У 24 (75%) пациентов боли были локализованы справа, у 8 (25%) пациентов — слева. Наиболее частой локализацией болевых приступов была зона иннервации **II** и **III** ветвей тройничного нерва как отдельно, так и в комбинации (табл. 2).

Согласно результатам МСРКТ, нейроваскулярный конфликт обнаружен у всех пациентов с кНТН. При этом нейроваскулярный конфликт первого типа выявлен у 22 (68,7%) пациентов, нейроваскулярный конфликт второго типа — у 10 (31,3%) пациентов опытной группы (рис. 2). У больных с кНТН вершина петли верхней мозжечковой артерии рас-

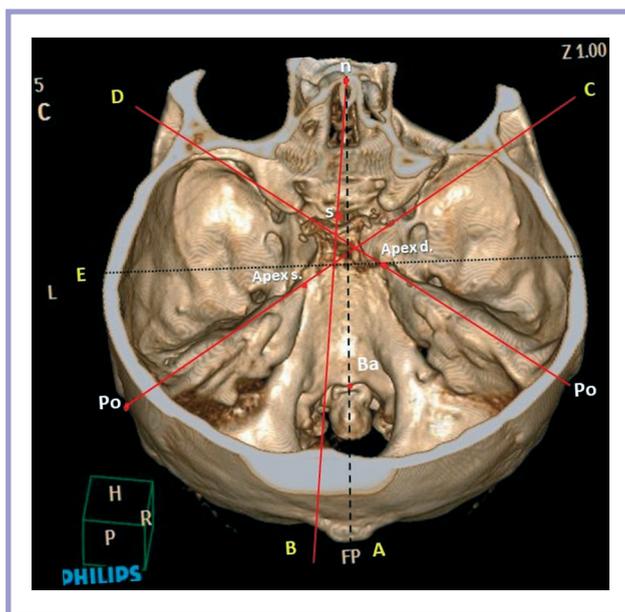


Рис. 1. Мультиспиральная рентген-компьютерная томография в режиме 3D.

Желтыми буквами обозначены: линия **A**, проходящая через точки **n** (назион — место пересечения носолобного шва с сагиттальной плоскостью) и **Ba** (базиион — самая нижняя точка переднего края большого затылочного отверстия); линия **B**, проходящая через точки **n** (назион) и **S** (селле — точка на середине входа в турецкое седло) клиновидной кости; линии **C** и **D**, проходящие через точки **Po** (порион — самая высокая точка контура наружного слухового прохода) височных костей и вершины (**Apex**) пирамид височных костей; линия **E**, перпендикулярная линии **A**, проведенная касательно к вышестоящей вершине пирамиды височной кости.

Fig. 1. 3D CT.

Yellow letters indicate: line **A** passing through the points **n** (nasion — intersection of nasolabial suture with sagittal plane) and **Ba** (basion — the lowest point of anterior edge of the foramen magnum); line **B** passing through the points **n** (nasion) and **S** (selle — middle of entrance to sella turcica) of sphenoid bone; lines **C** and **D** passing through the points **Po** (porion — the highest point of external auditory canal contour) of temporal bones and apex of petrous temporal bones; line **E**, perpendicular to line **A**, drawn tangentially to superior apex of petrous temporal bone.

полагалась ниже края меккелевой ямки либо на 1—2 мм выше, но не превышала половину диаметра корешка тройничного нерва. Это анатомическое положение вершины петли ВМА не было выявлено ни у пациентов с невралгией тройничного нерва на здоровой стороне, ни в 50 анатомических препаратах пациентов, не имевших невралгии тройничного нерва, в исследовании, проведенном нами ранее [35]. В контрольной группе признаков нейроваскулярного конфликта выявлено не было.

Анализ корональных срезов на уровне вершин пирамид височных костей показал, что у 23 пациентов с кНТН (71,8%) правая вершина имела более высокое расположение, по сравнению с левой, у 9 (28,2%) левая вершина располагалась выше. Средняя разница стояния вершин составляла $3,9 \pm 1,1$ мм ($M \pm SD$) (рис. 3).

Сторонность болевых пароксизмов и вышестоящей пирамиды височной кости статистически значимо чаще совпадали ($p=0,001$), что было зафиксировано у 26 (81,3%) пациентов. Полученные результаты совпадают с данными литературы, где авторы объясняют правостороннее преобладание болевых пароксизмов высоким стоянием вершины правой пирамиды височной кости [36, 37].

У лиц контрольной группы также отмечалось правостороннее преобладание вышестоящей пирамиды височной кости — у 10 (66,7%) человек, при этом фиксировались меньшие различия при измерении расстояния между вершинами, среднее значение которого составило $1,4 \pm 0,3$ мм ($M \pm SD$), что статистически значимо меньше по сравнению с опытной группой ($U=180, Z=-1,5, p<0,05$).

Помимо различий в высоте стояния пирамид височных костей, выявленных в корональной плоскости, асимметрия положения височных костей была выявлена и при анализе изображений в аксиальной плоскости. Так, в слу-

Таблица 2. Распределение локализации болевого синдрома
Table 2. Localization of pain syndrome

Ветви тройничного нерва	Частота встречаемости, n (%)
I	1 (3,1)
II	6 (18,8)
III	7 (21,9)
I, II	0 (0)
II, III	18 (56,3)
I, II, III	0 (0)

чае выраженной разницы в высоте стояния вершин пирамид линия Е, проведенная через вышележащую вершину пирамиды височной кости, не проходила через вершину противоположной стороны либо в непосредственной близости к ней, что было выявлено у 12 (37,5%) пациентов. Среди лиц контрольной группы подобная асимметрия отмечалась лишь у 1 (6,7%) пациента, что статистически значимо реже, чем в опытной группе ($p=0,037$).

Линии А и Е делят череп на четыре квадранта, относительно которых проще оценить симметрию костей основания черепа в 3D-режиме. Так, у 21 (65,6%) пациента опытной группы было отмечено асимметричное взаиморасположение височных, клиновидной, затылочной костей относительно линий А, В, Е. Относительно линий С и D проводилась оценка положения и симметрии височных костей. Так, височная кость с вышестоящей пирамидой была наклонена вентро-каудо-латерально, в то время как противоположная височная кость была развернута дорсо-ростромедиально (см. рис. 1, рис. 4, 5). Такая разница положений

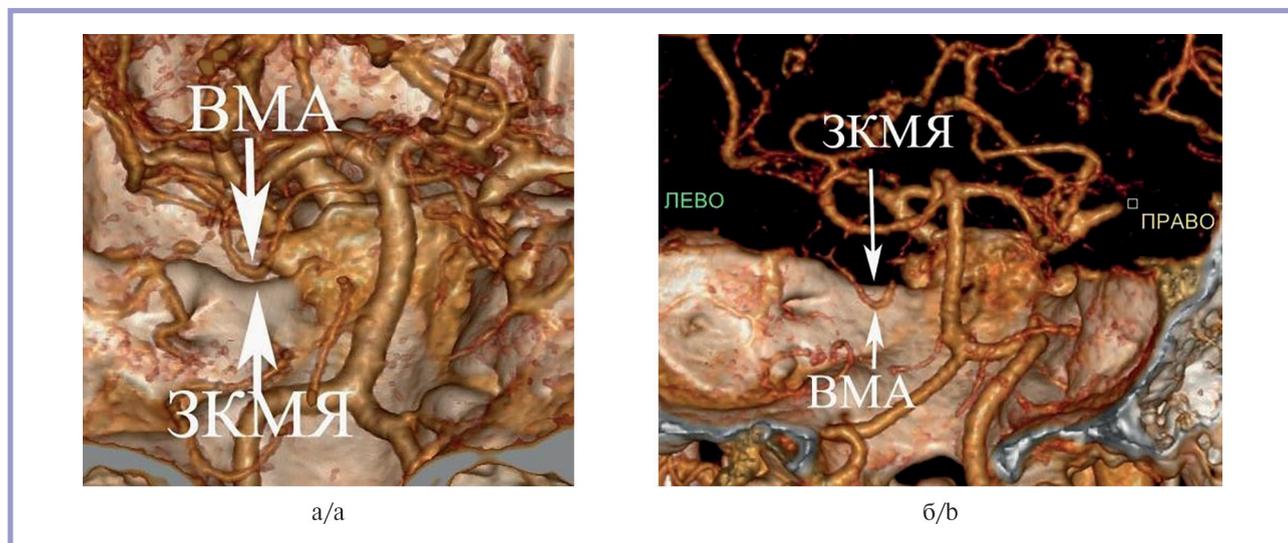


Рис. 2. Мультиспиральная рентген-компьютерная ангиография в режиме 3D.

ВМА — верхняя мозжечковая артерия; ЗКМЯ — задний край меккелевой ямки. а — нейроваскулярный конфликт первого типа — петля ВМА локализуется ниже ЗКМЯ, пересекая корешок тройничного нерва в вертикальной плоскости; б — нейроваскулярный конфликт второго типа — петля ВМА находится на 1,5 мм выше ЗКМЯ, оказывая компрессионное воздействие на передне-верхнюю поверхность корешка.

Fig. 2. 3D CT angiography.

a — neurovascular conflict type I — superior cerebellar artery below posterior edge of the Meckel fossa crossing trigeminal root in vertical plane; b — neurovascular conflict type II — superior cerebellar artery is 1.5 mm above posterior edge of the Meckel fossa providing compression on anteroupper surface of the root.

по причине разницы уровней верхнего края пирамиды также обуславливала неодинаковое расположение меккелевой ямки — на стороне вышележащей вершины гассеров узел залегал выше, что тоже повышало риски нейроваскулярного конфликта, а также трансформации контакта в конфликт. Изменение в соотношении височных костей сопровождалось асимметричным расположением клиновидной и затылочной костей, что наглядно демонстрируют проведенные линии **A** и **B**: отклонения более 4° в расположении указанных прямых относительно точки **n** (назион) были выявлены у 21 пациента с кНТН (65,6%). Визуально отмечались латерализация центральной точки турецкого седла в сторону нижележащей пирамиды височной кости, асимметричное расположение больших крыльев клиновидной кости с более дорсальной и каудальной позицией такового на стороне нижележащей пирамиды. Кроме этого, несмотря на относительно центральное расположение затылочного бугра, при визуальном анализе снимков выявлена латерализация крестообразного возвышения, борозды верхнего сагитального синуса, внутреннего затылочного гребня в сторону нижележащей пирамиды височной кости, что указывает на исходную латерализацию при развитии сосудистой системы, в том числе и венозной, что также подтверждает влияние исходного анатомического фона на развитие кНТН. Помимо указанных особенностей, описанных для затылочной кости, отмечена ее боковая ротация, визуально наиболее заметная при анализе расположения чешуи, а также корональных срезов на уровне большого затылочного отверстия и ската: кость наклонена и несколько ротирована в сторону височной кости с вышележащей пирамидой. Вышеописанные взаимоотношения костей основания черепа были обозначены как паттерн **A**. Идентичный паттерн взаимоотношения костей основания черепа наблюдался в контрольной группе у 4 (26,7%) обследо-

ванных, что статистически значимо реже по сравнению с опытной группой ($p=0,01$).

У 11 (34,4%) пациентов с кНТН кости основания черепа были симметричны относительно основных контрольных линий, при этом у 6 (18,8%) пациентов височные кости занимали нейтральное положение (паттерн **B**), а у 5 (15,6%) пациентов они были наклонены дорсо-ростро-медиально (паттерн **B**) (см. рис. 5). В контрольной группе симметричный наклон височных костей дорсо-ростро-медиально был наиболее частым паттерном и встречался у 8 (53,3%) обследованных, различия с опытной группой статистически значимы ($p=0,013$).

Большой интерес также представляют наблюдения изменений в области большого затылочного отверстия и позвонков **C1**, **C2**. Несмотря на центральное расположение точки **Va** относительно всей затылочной кости, находящейся в наклоне и ротации, боковые и задний края большого затылочного отверстия центрированы относительно линии **B**, проведенной через точки **n** и **s**. У 9 (28,1%) пациентов опытной группы против 2 (13,3%) пациентов контрольной группы верхние суставные ямки атланта были конгруэнтны затылочным мышелкам, при этом зубовидный отросток позвонка **C2** был центрирован относительно линии **A**, что в рутинной диагностике может трактоваться как ротационный подвывих, однако, учитывая особенности краниоцервикального региона у пациентов с кНТН, данные результаты нуждаются в дальнейшем изучении (рис. 6).

Таким образом, на основании анализа данных МСРКТ можно сделать вывод о том, что для пациентов с кНТН характерен паттерн изменений взаиморасположения костей основания черепа, в результате которых один из верхних краев пирамиды височной кости находится выше, чем на противоположной стороне, а также достаточно высоко для того, чтобы стать предиктором формирования нейроваску-

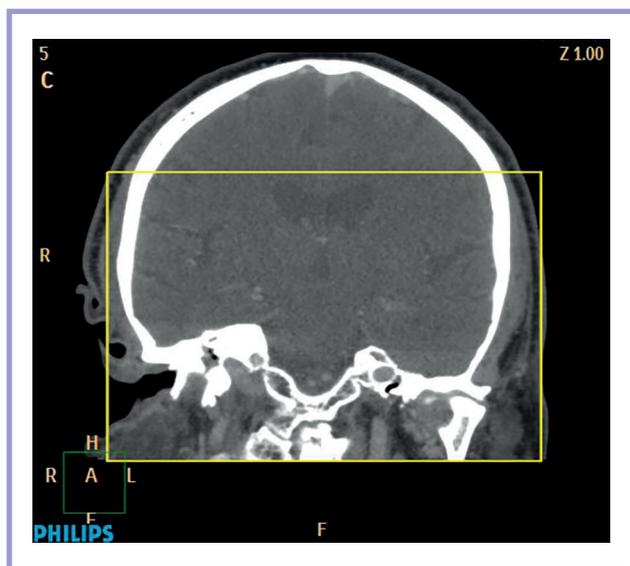


Рис. 3. Мультиспиральная рентген-компьютерная томография. Корональный срез на уровне вершин пирамид височных костей. Асимметрия высоты стояния височных костей с более высоким расположением пирамиды височной кости справа.

Fig. 3. CT.

Coronal scan at the level of apexes of petrous temporal bones. Asymmetrical arrangement of temporal bones with higher position of the right temporal bone.



Рис. 4. Мультиспиральная рентген-компьютерная томография в режиме 3D.

Срез в корональной проекции на уровне пирамид височных костей. Красная линия проведена через вершину вышестоящей (правой) пирамиды височной кости, параллельно линии горизонта. Визуализированы асимметричное расположение височных костей, наклон и ротация затылочной кости.

Fig. 4. 3D CT.

Coronal scan at the level of petrous temporal bones. The red line is drawn through the apex of superior (right) petrous temporal bone parallel to horizon line. Asymmetrical arrangement of temporal bones, tilt and rotation of the occipital bone are visualized.

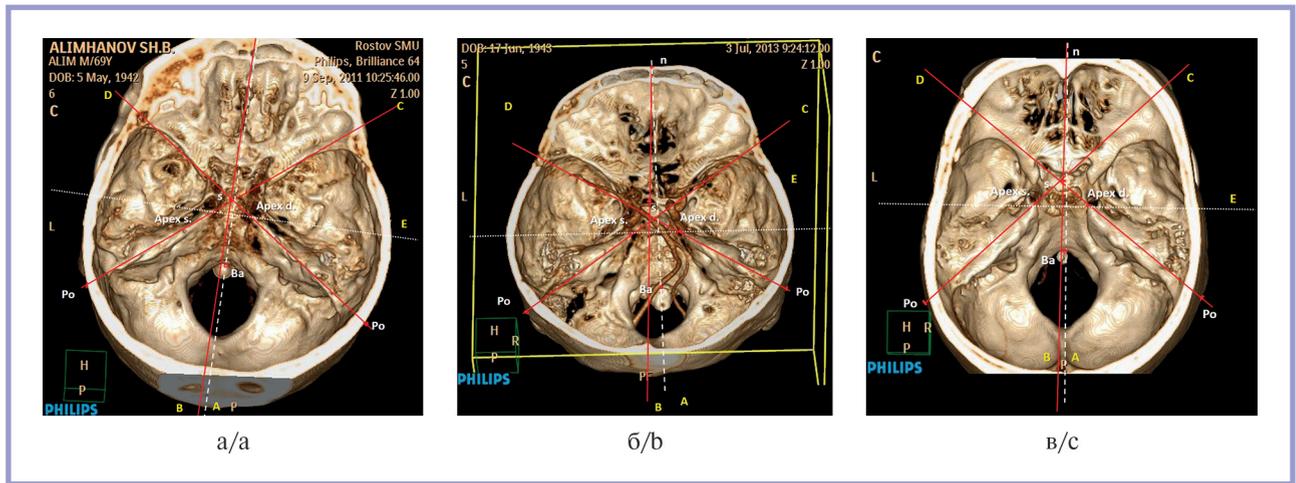


Рис. 5. Мультиспиральная рентген-компьютерная томография в режиме 3D.

а — паттерн А: одна из височных костей ориентирована вентро-каудо-латерально (справа), другая — дорсо-ростро-медиально (слева); б — паттерн Б: верхние края пирамид височных костей находятся в нейтральной позиции — линии С и D проходят через верхние края пирамид; в — паттерн В: симметричный наклон височных костей дорсо-ростро-медиально — верхний край пирамид отклонен кзади от линий С и D.

Fig. 5. 3D CT.

а — pattern А: ventrocaudolateral orientation of the right temporal bone, dorsorostromedial orientation the left bone; б — pattern Б: superior edges of petrous temporal bones in neutral position — lines C and D pass through the upper edges of the pyramids; в — pattern В: symmetrical dorso-rostromedial inclination of temporal bones — superior edge of pyramids is deviated posteriorly from lines C and D.

лярного конфликта либо трансформации нейроваскулярного контакта в конфликт в пожилом возрасте, когда прилежащая к корешку тройничного нерва артериальная петля под силой гравитационных воздействий критически приближается к корешку тройничного нерва, а приобретенная жесткость сосудистой стенки и утрата эластичности и демпфирующих свойств увеличивает травмирующее воздействие артерии на корешок.

Обсуждение

Согласно современным представлениям об этиопатогенезе КНТН, одну из главных ролей в дебюте заболевания играет анатомический фон, обусловленный исходным паттерном сфенобазиллярного синхондроза, особенностями взаиморасположения костей черепа, в том числе высоким стоянием пирамиды височной кости на стороне будущего нейроваскулярного конфликта. С возрастом взаимоотношение корешка тройничного нерва и верхней мозжечковой артерии, которое исходно не вызывает у пациентов болевых пароксизмов, становится более близким.

Это явление связано с увеличением плотности стенок артерий, а также с атеросклеротическими изменениями и повышением артериального давления, что в совокупности с воздействием гравитации на протяжении жизни приводит к формированию нейроваскулярного конфликта. В результате артериальная петля под воздействием каждой пульсовой волны наносит удары по корешку тройничного нерва, вызывая его повреждение и приводя к локальной демиелинизации.

Ритмическое воздействие на тригеминальный корешок способствует гиперактивации афферентных структур, приводя к формированию очага патологического возбуждения, при длительном существовании которого развиваются явления центральной сенситизации с последующим фор-

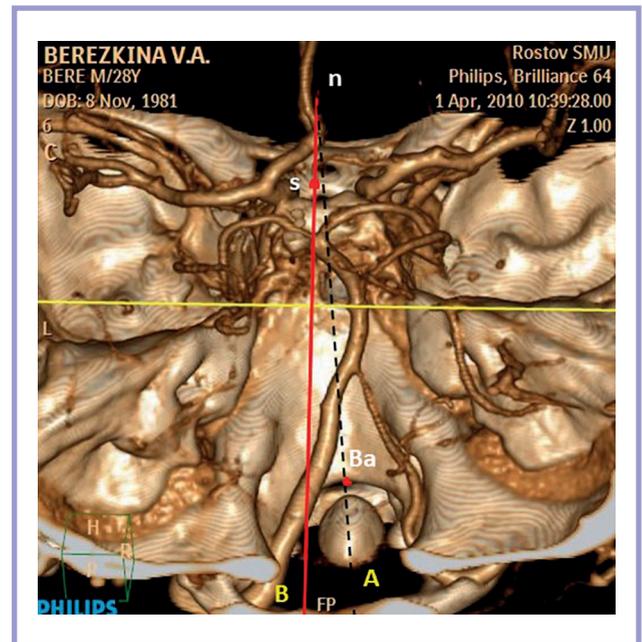


Рис. 6. Мультиспиральная рентген-компьютерная ангиография в режиме 3D.

Желтыми буквами обозначены: линия А, проходящая через точки n (назион) носовой кости и Ba (базиион) затылочной кости; линия В, проходящая через точки n (назион) и S (селле) клиновидной кости. Асимметрия взаиморасположения височных, клиновидной, затылочной костей, соотношения затылочной кости, C1 и C2 позвонков (пояснения в тексте).

Fig. 6. 3D CT angiography.

Yellow letters: line A passing through the points n (nasion) of nasal bone and Ba (basion) of occipital bone; line B passing through the points n (nasion) and S (selle) of sphenoid bone. Asymmetry of relative position of temporal, sphenoid, occipital bones, ratio of occipital bone, C1 and C2 (explanations in the text).

мированием корковых очагов пароксизмальной активности, в связи с чем КНТН сравнивают с эпилепсией [38, 39].

Полученные паттерны взаиморасположения костей основания черепа, особенности краниоцервикального перехода были визуализированы при помощи мультиспиральной компьютерной томографии в режиме 3D. Так, у всех пациентов был подтвержден нейроваскулярный конфликт, зафиксированы ассиметричное расположение пирамид височных костей, наклон и ротация затылочной кости. При этом высокое стояние пирамиды височной кости наблюдалось на стороне поражения тройничного нерва. Высокое расположение пирамиды височной кости на стороне болевых пароксизмов может способствовать трансформации нейроваскулярного контакта в полноценный нейроваскулярный конфликт. В таких случаях наблюдается раннее пересечение петли верхней мозжечковой артерии с плоскостью корешка тройничного нерва, что может приводить к механическому воздействию на нерв и, как следствие, к возникновению болевых синдромов. Данные выводы подтверждаются исследованиями В.С. Сперанского и А.И. Зайченко (1980), а также Е.В. Балязиной (2015), которые подчеркивают значимость анатомических особенностей в патогенезе тройничной невралгии. Понимание этих анатомических вариаций имеет важное значение для диагностики и выбора оптимальных методов лечения, включая хирургические подходы, направленные на устранение компрессии нерва [36, 37].

Заключение

Нами было проведено исследование топографо-анатомических особенностей костей мозгового черепа, краниоцервикальной области, а также роли положения костей основания черепа относительно верхних мозжечковых артерий у пациентов с классической тригеминальной невралгией посредством выполнения мультиспиральной компьютерной ангиографии в режиме 3D.

Было показано, что к особенностям краниоцервикальной области у пациентов с классической тригеминальной невралгией относятся: преимущественно более высокое расположение правой вершины пирамиды височной кости (71,8%), паттерн А взаиморасположения костей основания черепа, влекущий за собой изменения взаиморасположения височных, клиновидных, затылочных костей, изменение соотношения затылочной кости, позвонков C1, C2.

Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы определить возможные пути усовершенствования прогнозирования дебюта классической невралгии тройничного нерва, а также пути воздействия с целью оптимизации терапии с учетом полученных данных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Акаева А.А., Васильева А.С., Ураев Д.А. Обзор методов лечения невралгии тройничного нерва. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2020;10(1):31. Akaeva AA, Vasilyeva AS, Uraev DA. Review of treatment methods for trigeminal neuralgia. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsij*. 2020; 10(1):31. (In Russ.).
2. Mueller D, Obermann M, Yoon MS, Poitz F, Hansen N, Slomke MA, Domes P, Gizewski E, Diener HC, Katsarava Z. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia*. 2011;31(15):1542-1548.
3. Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Amer J Surg*. 1934;24:447-455.
4. Liu G, Du Y, Wang X, Ren Y. Efficacy and Safety of Repeated Percutaneous Radiofrequency Thermocoagulation for Recurrent Trigeminal Neuralgia. *Front Neurol*. 2019;9:1189.
5. Zakrzewska JM, Coakham HB. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: update. *Current Opinion in Neurology*. 2012;25(3):296-301.
6. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1967;26:159-162.
7. Patel SK, Markosian C, Choudhry OJ, Keller JT, Liu JK. The historical evolution of microvascular decompression for trigeminal neuralgia: from Dandy's discovery to Jannetta's legacy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 Nov; 162(11):2773-2782. Epub 2020 June 09. PMID: 32519161. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04405-7>
8. Балязин В.А., Балязина Е.В. Пути уменьшения осложнений и рецидивов после микроваскулярной декомпрессии у больных с тригеминальной невралгией. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2003;2:6-9. Balyazin VA, Balyazina EV. Ways of managing patients and relapses after microvascular decompression in patients with trigeminal neuralgia. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2003;2:6-9. (In Russ.).
9. Лившиц Л.Я. *Направленная гидротермическая деструкция чувствительного тригеминального корешка как метод лечения невралгии тройничного нерва: методическое пособие*. Саратов: СарНИИТО; 1968:28. Livshits LYa. *Directed hydrothermal destruction of the sensitive trigeminal root as a method of treating trigeminal neuralgia: methodical manual*. Saratov: SarNIITO, 1968:28. (In Russ.).
10. Lay EM. The osteopathic management of trigeminal neuralgia. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 1975;74:373.
11. Tubbs RS, May WR Jr, Apaydin N, Shoja MM, Shokouhi G, Loukas M, Cohen-Gadol AA. Ossification of ligaments near the foramen ovale: an anatomic study with potential clinical significance regarding transcutaneous approaches to the skull base. *Neurosurgery*. 2009 Dec;65(6 Suppl):60-64; discussion 64. PMID: 19935003. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000345952.64041.9C>
12. Lang E, Naraghi R, Tanrikulu L, Hastreiter P, Fahlbusch R, Neundörfer B, Tröscher-Weber R. Neurovascular relationship at the trigeminal root entry zone in persistent idiopathic facial pain: findings from MRI 3D visualization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Nov;76(11):1506-1509. PMID: 16227540; PMCID: PMC1739384. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.066084>
13. Kanoto M, Hosoya T, Oda A. Focal deformity of the cranial nerves observed on multislice motion-sensitized driven equilibrium (MSDE) in patients with neurovascular compression. *J Comput Assist Tomogr*. 2012;36(1):121-124.
14. Adams CBT. Microvascular compression: an alternative view and hypothesis. *J Neurosurg*. 1989;57:1-12.
15. Nurmikko TJ. Toward an etiology-based management of trigeminal neuralgia. *Pain Management*. 2017;7(3):149-154.
16. Chai W, You C, Zhang W. Diffusion tensor imaging of microstructural alterations in the trigeminal nerve due to neurovascular contact/compression. *Acta Neurochirurgica*. 2019;161:1407-1413.
17. Ruscheweyh R, Lutz J, Mehrkens J-H. Trigeminal neuralgie. Moderne Diagnostik und Therapie (Trigeminal neuralgia. Modern diagnostic workup and treatment). *Der Schmerz*. 2020;34:486-494. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00482-020-00496-4>
18. Kress B, Schindler M, Rasche D. Trigeminal neuralgia: how often are trigeminal nerve-vessel contacts found by MRI in normal volunteers. *Rofo*. 2006;178(3):313-315.
19. Monstad P. Microvascular decompression as a treatment for cranial nerve hyperactive dysfunction a critical view. *Acta Neurol*. 2007;187(2):30-33.
20. Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, Truini A, Morino S, Saltelli G, Romano A, Trasimeni G, Vanacore N, Bozzao A. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. *Pain*. 2014 Aug;155(8):1464-1471. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24785270. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.020>

21. Benes L, Shiratori K, Gurschi M, Sure U, Tirakotai W, Krischek B, Bertalanffy H. Is preoperative high-resolution magnetic resonance imaging accurate in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A single-blind study. *Neurosurg Rev*. 2005 Apr;28(2):131-136. Epub 2005 Jan 05. PMID: 15633066. <https://doi.org/10.1007/s10143-004-0372-3>
22. Donahue JH, Ornan DA, Mukherjee S. Imaging of Vascular Compression Syndromes. *Radiol Clin North Am*. 2017 Jan;55(1):123-138. PMID: 27890181. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2016.08.001>
23. Балязина Е.В. Топографоанатомические взаимоотношения ствола тройничного нерва с верхней мозжечковой артерией у больных с невралгией тройничного нерва. *Морфология*. 2009;36(5):27-31. Balyazina EV. Topographic-anatomical relationships of the trigeminal nerve trunk with the superior cerebellar artery in patients with trigeminal neuralgia. *Morphology*. 2009;36(5):27-31. (In Russ.).
24. Балязина Е.В. *Классическая невралгия тройничного нерва. Монография*. Новочеркасск: Лик. 2015:278. Balyazina EV. *Trigeminal neuralgia. Monograph*. Novocherkassk: Lik. 2015: 278. (In Russ.).
25. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
26. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*. 2020;40(2):129-221.
27. Балязина Е.В., Бондарева О.И., Балязин В.А., Евусьяк О.М. Комплексная диагностика нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):70-77. Balyazina EV, Bondareva OI, Balyazin VA, Evusyak OM. Complex diagnosis of neurovascular conflict in patients with classical trigeminal neuralgia. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(1):70-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-70-77>
28. Балязина Е.В., Исаханова Т.А., Балязин В.А., Бондарева О.И., Балязин-Парфенов И.В., Кадян Н.Г. Физический механизм формирования двух типов нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва. *Неврологический журнал*. 2017;22(4):190-197. Balyazina EV, Isakhanova TA, Balyazin VA, Bondareva OI, Balyazin-Parfenov IV, Kadyan NG. Physical mechanism of the formation of two types of neurovascular conflict in patients with classical trigeminal neuralgia. *Neurological Journal*. 2017;22(4):190-197. (In Russ.).
29. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001 Dec;124(Pt 12):2347-2360. Erratum in: *Brain*. 2002 Mar;125(Pt 3): 687. PMID: 11701590. <https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2347>
29. Балязина Е.В., Евусьяк О.М., Балязин В.А., Кадян Н.Г., Бондарева О.И. Патогенетическая фармакотерапия классической невралгии тройничного нерва. *Неврологический журнал*. 2019;24(2):23-27. Balyazina EV, Evusyak OM, Balyazin VA, Kadyan NG, Bondareva OI. Pathogenetic pharmacotherapy of classical trigeminal neuralgia. *Neurological Journal*. 2019;24(2):23-27. (In Russ.).
30. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001 Dec;124(Pt 12):2347-2360. Erratum in: *Brain*. 2002 Mar;125(Pt 3): 687. PMID: 11701590. <https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2347>
31. Балязина Е.В. Демиелинизация корешка — основа патогенеза классической невралгии тройничного нерва. *Неврологический журнал*. 2010;15(1):27-31. Balyazina EV. Demyelination of the root — the basis of pathogenesis of classical trigeminal neuralgia. *Neurological Journal*. 2010;15(1):27-31. (In Russ.).
32. Marinković S, Gibo H, Todorović V, Antić B, Kovacević D, Milisavljević M, Cetković M. Ultrastructure and immunohistochemistry of the trigeminal peripheral myelinated axons in patients with neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Dec;111(10):795-800. PMID: 19836877. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.07.020>
33. Schwarz, A.M. Roentgenostatics. *Am. J. Orthodont*. 1961. 47(8): 561-585.
34. Балязина Е.В., Балязин В.А., Балязин-Парфенов И.В., Зыкова О.М. Анатомические предикторы классической невралгии тройничного нерва. *Российский журнал боли*. 2023;21(4):5-10. Balyazina E.V., Balyazin V.A., Balyazin-Parfenov I.V., Zyкова O.M.. Anatomical predictors of classical trigeminal neuralgia. *Russian Journal of Pain*. 2023;21(4):5-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2023210415>
35. Сперанский В.С., Зайченко А.И. Форма и конструкция черепа. М.: Медицина; 1980:103-124. Speransky VS, Zaichenko AI. Shape and design of the skull. M.: Medicine; 1980:103-124. (In Russ.).
36. Балязина Е.В. *Классическая невралгия тройничного нерва. Монография*. Новочеркасск: Лик. 2015:278. Balyazina EV. *Trigeminal neuralgia. Monograph*. Novocherkassk: Lik. 2015:278. (In Russ.).
37. Tsai Y-H, Yuan R, Patel D, Chandrasekaran S, Weng H-H, Yang J-T, Lin C-P, Biswal BB. Altered structure and functional connection in patients with classical trigeminal neuralgia. *Hum Brain Mapp*. 2018 Feb;39(2):609-621. Epub 2017 Nov 06. PMID: 29105886; PMCID: PMC6866571. <https://doi.org/10.1002/hbm.23696>
38. Бондарева О.И., Балязина Е.В., Короткиева Н.Г. Особенности ЭЭГ у больных классической невралгией тройничного нерва до и после микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва. *Российский журнал боли*. 2018;58(4):42-45. Bondareva OI, Balyazina EV, Korotkiva NG. Features of EEG in patients with classic trigeminal neuralgia before and after microvascular decompression of the trigeminal root. *Russian Journal of Pain*. 2018;58(4):42-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.026>

Поступила 24.02.2025

Received 24.02.2025

Принята к печати 05.03.2025

Accepted 05.03.2025

Орексин А при мигрени: ассоциации с клиническими особенностями заболевания и коморбидными расстройствами

© М.И. КАРПОВА¹, О.В. СЕРОУСОВА¹, А.И. ДОЛГУШИНА², А.Ф. ВАСИЛЕНКО¹, Д.Г. КОРОТКОВА¹, А.А. РАДАЕВА¹, Ю.А. ФАСТОВЕЦ³

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра нервных болезней, Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии, Челябинск, Россия;

³ГАУЗ «Городская клиническая больница №11 г. Челябинск», Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить возможные ассоциации симптомов мигрени и коморбидных ей расстройств с уровнем орексина А в сыворотке крови.

Материал и методы. В одномоментное поперечно-срезанное исследование включено 68 пациентов с мигренью, обратившихся на амбулаторный прием к неврологу с жалобой на головную боль. Проведено клиническое, психологическое обследование пациентов. Уровень орексина А в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. В группу контроля вошли 19 человек. Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета прикладных статистических данных «SPSS Статистика», версия 19.

Результаты. (1) Больные мигренью с аномальной усталостью, сопровождающей приступную головную боль, имели более низкие показатели орексина А по сравнению с остальными (медианы 0,070 и 0,210 при $p=0,042$). (2) Пациенты, упоминавшие пропуск приемов пищи и низкое потребление жидкости среди триггеров, имели более высокие уровни нейропептидов в отличие от тех, у кого такая провокация отсутствовала (медианы 0,265 и 0,185 при $p=0,029$; 0,535 и 0,190 при $p=0,017$, соответственно). (3) Уровень орексина А оказался ниже у пациентов с мигренью и подавленным настроением в продромальном периоде (медиана 0,172 в сравнении с 0,290 у людей с мигренью, которые не имели такого признака, $p=0,022$). (4) Концентрация орексина А была ниже у пациентов, у которых наблюдались боли в животе, связанные с головной болью (медиана 0,105 по сравнению с 0,220 у тех людей, у которых такой боли не было, $p=0,023$). (5) Мы получили обратную зависимость между концентрацией орексина А и тяжестью запора как синдрома раздраженного кишечника ($rs=-0,257$, $p=0,035$, $N=68$).

Заключение: Измененные концентрации орексина А в периферической крови могут указывать на дисбаланс механизмов, связанных с орексином, участвующих в регуляции ноцицепции

Ключевые слова: мигрень, орексин А, триггеры, продромальный период.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карпова М.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Сероусова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7362-5843>

Долгушина А.И. — <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Василенко А.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-5799-7233>

Короткова Д.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-0875-1963>

Радаева А.А. — <https://orcid.org/0009-0004-4942-1233>

Фастовец Ю.А. — <https://orcid.org/0009-0006-3642-7577>

Автор, ответственный за переписку: Сероусова Ольга Вазиховна — e-mail: olga_serousova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Карпова М.И., Сероусова О.В., Долгушина А.И., Василенко А.Ф., Короткова Д.Г., Радаева А.А., Фастовец Ю.А. Орексин А при мигрени: ассоциации с клиническими особенностями заболевания и коморбидными расстройствами. *Российский журнал боли*. 2025;23(3):42–51. <https://doi.org/10.17116/pain20252303142>

Orexin A in migraine: associations with clinical features of disease and comorbid disorders

© M.I. KARPOVA¹, O.V. SEROUSOVA¹, A.I. DOLGUSHINA², A.F. VASILENKO¹, D.G. KOROTKOVA¹, A.A. RADAIEVA¹, YU.A. FASTOVETS³

¹South Ural State Medical University, Department of Nervous Diseases, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Department of Hospital-Based Therapy, Chelyabinsk, Russia;

³Chelyabinsk City Clinical Hospital No. 11, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

Objective. To study possible associations of migraine symptoms and comorbid disorders with serum orexin A.

Material and methods. A cross-sectional single-stage study included 68 migraine patients with headache. Clinical and psychological state of patients was assessed. Serum orexin A was determined using enzyme-linked immunosorbent assay. The control group included 19 people. The results were analyzed using the SPSS Statistics software.

Results. Migraine patients with abnormal fatigue accompanying paroxysmal headache had lower orexin A compared to other patients (medians 0.070 and 0.210 at $p=0.042$). Patients with skipped meals and low fluid intake as triggers had higher neuropeptide levels than those without such provocation (median 0.265 vs. 0.185, $p=0.029$; 0.535 vs. 0.190, $p=0.017$, respectively). Orexin A was lower in migraine patients with prodromal depressed mood (median 0.172 vs. 0.290 in migraineurs without such a feature, $p=0.022$). Orexin A was lower in patients with headache-associated abdominal pain (median 0.105 vs. 0.220 in those without such pain, $p=0.023$). We found an inverse relationship between orexin A concentration and severity of constipation as irritable bowel syndrome ($rs=-0.257$, $p=0.035$, $N=68$).

Conclusion. Altered orexin A concentrations may lead to imbalance of orexin-related mechanisms involved in regulation of nociception.

Keywords: migraine, orexin A, triggers, prodrome

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Karpova M.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Serousova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7362-5843>

Dolgushina A.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Vasilenko A.F. — <https://orcid.org/0000-0001-5799-7233>

Korotkova D.G. — <https://orcid.org/0000-0002-0875-1963>

Radaeva A.A. — <https://orcid.org/0009-0004-4942-1233>

Fastovets Yu.A. — <https://orcid.org/0009-0006-3642-7577>

Corresponding authors: Serousova O.V. — e-mail: olga_serousova@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Karpova MI, Serousova OV, Dolgushina AI, Vasilenko AF, Korotkova DG, Radaeva AA, Fastovets YuA. Orexin A in migraine: associations with clinical features of disease and comorbid disorders. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):42–51. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/pain20252303142>

Введение

По данным **The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study** (2015), мигрень является распространенным нейробиологическим заболеванием и занимает второе место по показателю числа лет, прожитых с дезадаптацией (**disability-adjusted life-years — DALYs**) [1]. Клиническая гетерогенность мигрени, лежащая в основе тяжелой социально-бытовой дезадаптации, по-видимому, обусловлена широким вовлечением корковых, подкорковых и стволовых структур мозга и каскадом нейрохимических процессов с участием различных нейромедиаторов, нейропептидов и цитокинов [2–4]. Возрос интерес к роли гипоталамуса в инициации мигренозной атаки и формировании цефалгических симптомов приступа. Данные нейровизуализации и позитронно-эмиссионной томографии продемонстрировали обширные двунаправленные нейрональные связи гипоталамуса с различными областями нервной системы: это кора головного мозга, обонятельная луковица, гиппокамп, миндалина, среднемозговое тригеминальное ядро, дорсальное ядро шва, таламус, околоводопроводное серое вещество, голубое пятно, спинной мозг [5–7]. Особый интерес представляет гипоталамический пептид орексин А как возможный маркер вовлечения гипоталамуса в нейрохимический каскад приступа [8, 9]. На сегодняшний день накоплено много сведений о роли орексина А в регуляции цикла «сон — бодрствование», эмоций, ноцицепции и расстройств, сопутствующих боли, моторики и секреции желудочно-кишечного тракта [10–13]. Было показано, что орексин А участвует в регуляции пищевого поведения, поскольку его выработка стимулируется сни-

жением уровня глюкозы [12]. В то же время пропуск приема пищи часто вызывает приступы мигрени. Исследования, касающиеся роли орексина А в патогенезе мигрени, немногочисленны и противоречивы [14–16].

Цель исследования — изучить возможные ассоциации симптомов мигрени и коморбидных ей расстройств с уровнем орексина А в сыворотке крови.

Материал и методы

В одномоментное, поперечно-срезанное исследование методом сплошной выборки включены 68 пациентов с мигренью, обратившихся на амбулаторный прием к неврологу Челябинской областной клинической больницы с жалобой на головную боль. Критериями включения в исследование являлись: установленный согласно Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью (МКГБ) (III-е издание, бета-версия, 2013) [17] диагноз мигрени с аурой и без ауры, возраст от 18 до 60 лет. Критериями исключения были: органические неврологические, психические заболевания, хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые инфекции, беременность и лактация, травмы или оперативные вмешательства в течение последних 6 мес. Лекарственно-индуцированная головная боль не являлась критерием исключения.

Группу контроля составили 19 человек. Критериями включения в группу контроля являлись: отсутствие первичной и вторичной головной боли согласно диагностическим критериям МКГБ (III-е издание, бета-версия, 2013),

отсутствие заболеваний желудочно-кишечного тракта, возраст от 18 до 60 лет. Критерии исключения из группы контроля соответствовали критериям исключения из группы больных мигренью.

План исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.) и был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России (протокол №11 от 13.11.2015). Все больные и лица, включенные в группу контроля, подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Изучались особенности мигренозной фазы, периода между приступами мигрени. Интенсивность головной боли оценивалась с использованием визуально-аналоговой шкалы. Оценивалась частота дней с головной болью и мигренозных атак в месяц на момент исследования. Ассоциированная с головной болью кожная аллодиния изучалась путем устного опроса (R. B. Lipton и соавт., 2008). Аномальная усталость, сопровождающая мигренозную головную боль, оценивалась по ответам на вопросы «Индекса влияния головной боли» (Headache Impact Test — HIT-6, M. Kosinski и соавт., 2003). Для исследования степени социально-бытовой дезадаптации больных, обусловленной мигренью, использовалась шкала MIDAS (Migraine Disability Assessment) [18]. Также оценивалось наличие продромального и постдромального периодов мигренозного пароксизма, определяемых как периоды, развивающиеся за 48 ч до начала головной боли или продолжающиеся 48 ч после стихания головной боли, с оценкой сопутствующих симптомов. Были проанализированы триггеры приступов мигрени. Интенсивность желудочно-кишечных симптомов в период без головной боли при мигрени оценивалась с помощью семибальной шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale — GSRS) [19].

Для скрининга тревоги и оценки степени ее выраженности использовалась шкала тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory). Шкала Цунга (Zung Self-Rating Depression Scale) предлагалась для самооценки депрессии. По показателю психической напряженности шкалы психологического стресса (Psychological Stress Measurement — PSM-25) Лемура—Тесье—Филлиона (L. Lemyre, R. Tessier, L. Fillion, 1990) судили об уровне психологического стресса. С помощью анкеты оценки ночного сна (А.М. Вейн и соавт., 2001) и шкалы дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, M. W. Johns, 1991) изучались нарушения сна.

Лабораторные методы. Лабораторное исследование уровня орексина А проводилось однократно после включения больного в исследование. Забор крови осуществлялся в стерильных условиях натошак в 8 ч утра из локтевой вены и в течение часа материал доставлялся в лабораторию. Общее количество образцов крови составило 87. Для получения сыворотки образцы крови центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин при комнатной температуре. Далее образцы сыворотки замораживали при температуре не менее -20°C и хранили до 3—6 мес. Концентрация орексина А в периферической крови изучалась методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Orexin А производства Peninsula Laboratories, Inc., CA. Уровень орексина А измерялся в нг/мл.

Статистические методы. Полученные результаты исследований обрабатывались с использованием лицензионно-

го пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics v. 19. Проверку статистической гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро—Уилка. Распределение количественных признаков отличалось от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы статистики. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны с использованием методов дескриптивной статистики и представлены в виде медианы и 5-го и 95-го перцентилей. Значимость различий по интервальным и ординальным показателям оценивали с помощью U -критерия Манна—Уитни. О достоверности различий по качественным (бинарным) параметрам судили при помощи точного критерия Фишера. Изучение взаимосвязей между отдельными показателями проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверка статистических гипотез осуществлялась при критическом уровне значимости 0,05.

Результаты

Общая характеристика выборки представлена в табл. 1. В табл. 2 приведены фенотипические особенности мигрени пациентов. Показатели скрининга уровня тревоги, депрессии, восприятия событий как стрессовых, качества сна и дневной сонливости пациентов с мигренью и лиц группы контроля представлены в табл. 3.

Сравнительный анализ концентрации орексина А у больных мигренью и у лиц группы контроля приведен в табл. 4. Уровень орексина А у пациентов с мигренью с аурой, мигренью без ауры, с эпизодической и хронической мигренью, а также у лиц контрольной группы существенно не различался. Не было выявлено корреляции между уровнем орексина А и интенсивностью головной боли ($r_s = -0,131$, $p = 0,289$, $n = 68$) и количеством дней с головной болью в месяц ($r_s = -0,058$, $p = 0,641$, $n = 68$).

Сравнительный анализ концентрации орексина А в зависимости от наличия аномальной усталости, сопровождающей мигренозную головную боль, приведен в табл. 5. Пациенты, указавшие, что головная боль всегда ограничивает их способность концентрироваться на работе или повседневных делах, имели значимо более низкий уровень орексина А.

Ввиду обсуждаемой выше роли орексина А в регуляции пищевого поведения мы проанализировали уровни орексина А у пациентов, сообщавших о пропуске приемов пищи и об ограничении потребления жидкости среди триггеров приступов мигрени (табл. 6).

Пациенты, упоминавшие пропуск приемов пищи и низкое потребление жидкости среди триггерных факторов, имели значительно более высокие концентрации нейрорептида.

Проявления продромальной фазы приступов мигрени были тщательно проанализированы для определения роли орексина А в генезе цефалгических симптомов мигрени (табл. 7).

Уровень орексина А оказался существенно ниже у больных мигренью с подавленным настроением в продромальный период.

Кроме того, мы провели сравнительный анализ концентраций орексина А в зависимости от наличия или отсутствия неболевых симптомов, сопровождающих приступ мигрени (табл. 8).

Таблица 1. Характеристика больных мигренью и лиц группы контроля
Table 1. Characteristics of migraine patients and control group

Показатель	Мигрень, <i>n</i> =68	Мигрень без ауры, <i>n</i> =50	Мигрень с аурой, <i>n</i> =18	Эпизодическая мигрень, <i>n</i> =33	Хроническая мигрень, <i>n</i> =35	Группа контроля, <i>n</i> =19
Возраст, годы, Ме (95% ДИ)	33 (18,4–56,3)	31 (20–55)	22 (18–39)	24,5 (18–55)	35,5 (20–55)	32 (19–42)
Женщины, абс. (%)	54 (79,4)	43 (86)	11 (61,1) <i>P</i> ₁ =0,040*	23 (69,7)	31 (88,6)	17 (89,5)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (95% ДИ)	22,2 (17,3–31,8)	24,9 (18–29)	19,6 (17,3–22,5)	20,2 (17,3–29)	24,6 (18,3–30,35)	22 (16,6–27,1)

Примечание. * — значимость различий между пациентами с мигренью без ауры и пациентами с мигренью с аурой.

Note. * — significance of differences between patients with migraine without aura and patients with migraine with aura.

Таблица 2. Сравнительная клиничко-anamnestическая характеристика больных мигренью в зависимости от наличия ауры и частоты болевых дней
Table 2. Clinical and anamnestic characteristics of migraine patients depending on aura and incidence of painful days

Показатель	Мигрень, <i>n</i> =68	Мигрень без ауры, <i>n</i> =50	Мигрень с аурой, <i>n</i> =18	Эпизодическая мигрень, <i>n</i> =33	Хроническая мигрень, <i>n</i> =35
Дебют мигрени, годы, Ме (95% ДИ)	14,5 (4,4–47,3)	15 (4–44)	12 (6–23)	14,5 (6–37,3)	13,5 (4–46,5)
Длительность мигрени, годы, Ме (95%)	14 (2–40)	18 (4–40)	13 (1–16)	12,5 (4–37,3)	19 (1–39)
Количество приступов мигрени в месяц, Ме (95% ДИ)	8 (1–30)	10 (1–30)	7 (2–8)	3 (1–8)	10 (8–30) <i>P</i> _{MW} =0,000**
Количество болевых дней в месяц, Ме (95% ДИ)	18 (1–30)	24 (1–30)	8 (4–15) <i>P</i> _{MW} =0,003*	6 (1–15)	30 (15–30) <i>P</i> _{MW} =0,000**
Социально-бытовая дезадаптация, баллы MIDAS, Ме (95% ДИ)	38,5 (6,8–90)	44 (4–90)	36 (12–90)	30 (4–48,9)	70 (21–90) <i>P</i> _{MW} =0,000**
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы, Ме (95% ДИ)	10 (7–10)	10 (7–10)	10 (8–10)	10 (8–10)	9 (7–10)
Продолжительность атаки мигрени, часы, Ме (95% ДИ)	48 (4–72)	48 (6–72)	36 (3–48) <i>P</i> _{MW} =0,034*	30 (12–64,8)	48 (3–72) <i>P</i> _{MW} =0,026**
Сопутствующая аллодиния, абс. (%)	34 (50)	27 (54)	7 (38,9)	12 (36,4)	22 (62,9)
Лекарственно индуцированная головная боль, абс. (%)	30 (44,1)	26 (52)	4 (22,2)	0	30 (85,7) <i>P</i> _F =0,000**
Наличие продромального периода, абс. (%)	38 (56)	29 (58)	9 (50)	18 (54,5)	20 (57,1)
Наличие постдромального периода, абс. (%)	45 (66)	28 (56)	17 (94,4) <i>P</i> _F =0,003*	22 (66,7)	23 (65,7)

Примечание. *PMW* — критерий Манна–Уитни; *PF* — критерий Фишера; * — значимость различий между пациентами с мигренью без ауры и пациентами с мигренью с аурой; ** — значимость различий между пациентами с хронической мигренью и пациентами с эпизодической мигренью.

Note. *PMW* — Mann-Whitney criterion; *PF* — Fisher's criterion; * — significance of differences between patients with migraine without aura and patients with migraine with aura; ** — significance of differences between patients with chronic migraine and patients with episodic migraine.

Концентрация орексина А оказалась существенно более низкой у больных, испытывающих боль в животе, связанную с головной болью.

Сравнительный анализ концентраций орексина А у пациентов с мигренью в зависимости от конкретных симптомов интервала без головной боли представлен в **табл. 9**.

Статистически значимых различий в концентрации орексина А в зависимости от наличия или отсутствия боли в животе в период без головной боли, тошноты, диареи

или запора не наблюдалось, однако мы получили обратную корреляцию между концентрацией орексина А и тяжестью запора как проявления синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора (**табл. 10**).

Значимой взаимосвязи между концентрацией орексина А и баллами тревоги ($r_s = 0,082$ ($P=0,504$, $N=68$)), депрессии ($r_s = -0,055$ ($P=0,654$, $N=68$)), восприятия событий как стрессовых ($r_s = 0,042$ ($P=0,735$, $N=68$)), качества сна ($r_s = -0,045$ ($P=0,717$, $N=68$)) и дневной сонливости ($r_s = -0,013$ ($P=0,919$, $N=68$)) выявлено не было. Также

Таблица 3. Психологические характеристики, качество ночного сна и дневная сонливость больных мигренью в зависимости от формы мигрени и лиц группы контроля

Table 3. Psychological characteristics, night sleep quality and daytime sleepiness depending on the form of migraine

Показатель	Группа контроля, <i>n</i> =19	Мигрень, <i>n</i> =68	Мигрень без ауры, <i>n</i> =50	Мигрень с аурой, <i>n</i> =18	Эпизодическая мигрень, <i>n</i> =33	Хроническая мигрень, <i>n</i> =35
Тревога, баллы	4 (1–14) <i>P</i> =0,000***	16 (4,4–41,6)	17 (4–39)	14 (8–27)	13 (4–34,8)	21,5 (5–41) <i>P</i> =0,038**
Депрессия, баллы	30 (22–39) <i>P</i> =0,000***	16 (4,4–41,6)	17 (4–39)	14 (8–27)	13 (4–34,8)	21,5 (5–41) <i>P</i> =0,038**
Восприятие событий как стрессовых, баллы	77 (41–93) <i>P</i> =0,001***	113,5 (49,8–161,9)	115 (47–156)	99 (81–127)	97,5 (55–162,3)	119,5 (47–132) <i>P</i> =0,019**
Качество ночного сна, баллы	23 (19–26) <i>P</i> =0,000***	18 (8,5–22,7)	18 (6–22)	18 (13–20)	18 (13–22,7)	19,3 (6–20,5) <i>P</i> =0,009**
Дневная сонливость, баллы	5 (1–10) <i>P</i> =0,023***	7,5 (2,7–18,7)	7 (4–14)	13 (2–13)	10,5 (2–14)	11,5 (4–18,5)

Примечание. Для характеристики выборки представлены медиана, 5-й и 95-й процентиля; ** — значимость различий между пациентами с хронической мигренью и пациентами с эпизодической мигренью; *** — значимость различий между пациентами с мигренью без ауры и лицами группы контроля.

Note. The median, 5th and 95th percentiles are presented to characterize the sample; ** — significance of differences between patients with chronic migraine and patients with episodic migraine; *** — significance of differences between patients with migraine without aura and the control group.

Таблица 4. Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью и лиц группы контроля

Table 4. Serum orexin A in all groups

Показатель	Мигрень, <i>n</i> =68	Мигрень без ауры, <i>n</i> =50	Мигрень с аурой, <i>n</i> =18	Эпизодическая мигрень, <i>n</i> =33	Хроническая мигрень, <i>n</i> =35	Группа контроля, <i>n</i> =19
Орексин А, нг/мл, Ме (95% ДИ)	0,24 (0,14–0,72)	0,25 (0,01–0,71)	0,1 (0,02–0,42)	0,24 (0,02–0,41)	0,24 (0,01–0,72)	0,28 (0,02–0,76)

Примечание. Значимых различий в концентрации орексина А не наблюдалось.

Note. No significant differences in the concentration of orexin A were observed.

не было связи между уровнем орексина А и индексом массы тела ($r_s=0,042$ ($P=0,734$, $N=68$)).

Обсуждение

Нейровизуализационные исследования последних лет значительно обогатили наши представления о патофизиологических механизмах мигрени. Было показано, что одним из регионов мозга, имеющих ключевое значение в развитии приступов, является гипоталамус [20]. Активация гипоталамуса предшествует болевым проявлениям приступа, возможно выступая «генератором» мигренозного каскада [21]. Эти изменения могут быть прологированными и определяться в межприступном периоде, предвзявая появление головной боли за сутки [22]. Кроме того, находки, полученные при высокопольной функциональной магнитно-резонансной томографии, позволяют предполагать важную роль дисфункции гипоталамуса в хронизации заболевания [23, 24]. Подобные данные привлекают внимание к изучению нейрохимических процессов, связанных с гипоталамическими пептидами, как к возможной мишени терапевтического воздействия.

В основу нашего исследования легло предположение о том, что ряд клинических особенностей мигрени мо-

гут быть связаны с нарушением активности гипоталамуса и опосредоваться дисбалансом гипоталамического пептида — орексина А.

В целом уровень орексина А у больных мигренью и лиц контрольной группы не различался. Также не было обнаружено существенных различий в содержании орексина А в периферической крови у пациентов в зависимости от вида и частоты мигренозных приступов. Известно, что орексин А участвует в регуляции потребления пищи, гомеостаза глюкозы, а его дефицит связан с более высоким риском ожирения [25]. В свою очередь, ожирение считается фактором риска прогрессирования от эпизодической к хронической мигрени [26]. Однако в нашем исследовании уровень орексина А существенно не различался у пациентов с эпизодической и хронической мигренью. Необходимо отметить, что исследования, касающиеся определения уровня орексина А в биологических жидкостях, единичны. Так, P. Sarchielli и соавт. обнаружили, что уровень орексина А в ликворе у пациентов, страдающих хронической мигренью, был более высоким в сравнении со здоровыми добровольцами, однако корреляций между частотой, длительностью и тяжестью мигренозных приступов и уровнем орексина не выявлено [14]. Гипотеза о том, что дисфункция орексиновой системы может предрасполагать к развитию мигрени, легла в основу нескольких генетических исследований.

Таблица 5. Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью в зависимости от частоты развития аномальной приступной усталости

Table 5. Serum orexin A in migraine patients depending to the incidence of abnormal seizure fatigue

Признак	Уровень орексина А у всех больных мигренью, <i>n</i> =68		Уровень орексина А у больных эпизодической мигренью, <i>n</i> =33		Уровень орексина А у больных хронической мигренью, <i>n</i> =35	
	Всегда (1)	Не всегда (2)	Всегда (3)	Не всегда (4)	Всегда (5)	Не всегда (6)
Частота встречаемости признака						
Как часто во время головной боли у вас возникает желание лечь?	0,21 (0,01—1,0) <i>n</i> =31	0,19 (0,01—0,98) <i>n</i> =37	0,21 (0,06—0,94) <i>n</i> =17	0,23 (0,02—1,01) <i>n</i> =16	0,20 (0,01—0,73) <i>n</i> =14	0,18 (0,01—0,89) <i>n</i> =21
Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя слишком уставшей(-им) из-за головной боли, чтобы выполнять обычную работу или повседневные обязанности?	0,21 (0,03—0,42) <i>n</i> =7	0,21 (0,01—0,95) <i>n</i> =61	0,21 (0,06—0,37) <i>n</i> =5	0,22 (0,02—1,16) <i>n</i> =28	0,37 (0,03—) <i>n</i> =2	0,18 (0,01—0,79) <i>n</i> =33
Как часто за последние 4 недели головная боль ограничивала Вашу способность концентрироваться на работе или повседневных делах?	0,07 (0,01—0,23) <i>n</i> =7	0,21 (0,01—0,96) <i>n</i> =61 <i>P</i> ₁₋₂ =0,042*	0,09 (0,06—0,24) <i>n</i> =4	0,22 (0,02—1,16) <i>n</i> =29	0,03 (0,01—0,03) <i>n</i> =3	0,19 (0,01—0,81) <i>n</i> =32

Примечание. Для характеристики выборки представлены медиана, 5-й и 95-й процентиля; * — значимость различий между пациентами указанных подгрупп.

Note. The median, 5th and 95th percentiles are presented to characterize the sample; * — significance of differences between the patients of these subgroups.

Таблица 6. Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью в зависимости от наличия провокации приступов нерегулярным приемом пищи и жидкости

Table 6. Serum orexin A in patients with migraine depending on irregular eating and drinking as triggers of migraine attacks

Признак	Уровень орексина А у больных мигренью, <i>n</i> =68		Уровень орексина А у больных эпизодической мигренью, <i>n</i> =33		Уровень орексина А у больных хронической мигренью, <i>n</i> =35	
	Наличие провокации (1)	Отсутствие провокации (2)	Наличие провокации (3)	Отсутствие провокации (4)	Наличие провокации (5)	Отсутствие провокации (6)
Модальность признака						
Провокация нерегулярным приемом пищи	0,26 (0,02—1,17) <i>n</i> =26	0,19 (0,01—0,89) <i>n</i> =42 <i>P</i> ₁₋₂ =0,029*	0,33 (0,02—0,95) <i>n</i> =13	0,20 (0,02—0,31) <i>n</i> =20	0,25 (0,03—0,73) <i>n</i> =13	0,16 (0,01—0,89) <i>n</i> =22
Провокация ограничением жидкости	0,54 (0,02—1,12) <i>n</i> =10	0,19 (0,01—0,72) <i>n</i> =58 <i>P</i> ₁₋₂ =0,017*	0,88 (0,22—1,05) <i>n</i> =5	0,21 (0,02—0,96) <i>n</i> =28 <i>P</i> ₃₋₄ =0,021*	0,35 (0,02—0,73) <i>n</i> =5	0,18 (0,01—0,81) <i>n</i> =30

Примечание. Для характеристики выборки представлены медиана, 5-й и 95-й процентиля; * — значимость различий между пациентами указанных подгрупп.

Note. The median, 5th and 95th percentiles are presented to characterize the sample; * — significance of differences between the patients of these subgroups.

Так, изучение вариантов гена рецептора **hypocretin 1** в зависимости от частоты болевых дней и клинических признаков мигрени выявило, что носительство аллеля А связано с повышенным риском мигрени без ауры [15]. Доклинические испытания двойного антагониста рецептора орексина (**dual orexin receptor antagonist (DORA)**), предшественник **suvorexant** *in vivo* на периферической и центральной тригеминальной ноцицептивной модели продемонстрировали ослабление нейрогенной дуральной вазодилатации, активации тригеминоцеребрального комплекса, а также подавление распространяющейся корковой депрессии [27].

Хорошо известна роль орексина в регуляции сна и бодрствования. Считается, что орексины опосредуют свою собственную экспрессию, формируя цепь положительной обратной связи, которая поддерживает орексинергическую систему на высоком уровне активности в течение длительного периода, что приводит к стабилизации возбуждения или бодрствования [28]. Аномальная усталость является важным диагностическим критерием мигренозной головной боли. По данным исследований, ее частота достигает 83% у больных мигренью [29]. Полученные нами существенные изменения концентрации орексина А у пациентов, ука-

Таблица 7. Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью в зависимости от наличия различных симптомов продромальной фазы мигрени

Table 7. Serum orexin A in patients with migraine depending on various premonitory symptoms of migraine

Признак	Уровень орексина А у больных мигренью, $n=68$		Уровень орексина А у больных эпизодической мигренью, $n=33$		Уровень орексина А у больных хронической мигренью, $n=35$	
	Наличие признака (1)	Отсутствие признака (2)	Наличие признака (3)	Отсутствие признака (4)	Наличие признака (5)	Отсутствие признака (6)
Наличие продрома	$n=38$	$n=30$	$n=18$	$n=15$	$n=20$	$n=15$
Депрессия	0,17 (0,01–0,34) $n=13$	0,29 (0,03–0,71) $n=25$ $P_{1-2}=0,022^*$	0,13 (0,07–0,13) $n=2$	0,28 (0,02–0,39) $n=16$	0,17 (0,01–0,37) $n=11$	0,48 (0,05–0,63) $n=9$ $P_{5-6}=0,048^*$
Усталость	0,20 (0,01–0,65) $n=26$	0,28 (0,06–0,65) $n=12$	0,22 (0,02–0,35) $n=9$	0,26 (0,06–0,33) $n=9$	0,18 (0,01–0,57) $n=17$	0,48 (0,08–0,48) $n=3$
Сонливость	0,22 (0,02–0,63) $n=13$	0,21 (0,01–0,67) $n=25$	0,22 (0,02–0,32) $n=7$	0,26 (0,07–0,41) $n=11$	0,22 (0,08–0,57) $n=6$	0,16 (0,01–0,63) $n=14$
Снижение умственной деятельности	0,21 (0,01–0,70) $n=20$	0,24 (0,02–0,50) $n=18$	0,29 (0,19–0,38) $n=5$	0,21 (0,02–0,38) $n=13$	0,18 (0,01–0,61) $n=15$	0,40 (0,08–0,60) $n=5$
Фотофобия	0,22 (0,03–0,41) $n=9$	0,21 (0,02–0,71) $n=29$	0,28 (0,19–0,39) $n=4$	0,24 (0,02–0,38) $n=14$	0,18 (0,03–0,46) $n=5$	0,18 (0,01–0,71) $n=15$
Жажда	$n=0$	—	—	—	—	—
Пищевые пристрастия	$n=0$	—	—	—	—	—
Абдоминальная боль	$n=0$	—	—	—	—	—

Примечание. Для характеристики выборки представлены медиана, 5-й и 95-й процентиля; * — значимость различий между пациентами указанных подгрупп.

Note. The median, 5th and 95th percentiles are presented to characterize the sample; * — significance of differences between the patients of these subgroups.

Таблица 8. Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью в зависимости от особенностей болевой фазы мигрени

Table 8. Serum orexin A in patients with migraine depending on specific symptoms of cephalalgic phase

Признак	Уровень орексина А у больных мигренью, $n=68$		Уровень орексина А у больных эпизодической мигренью, $n=33$		Уровень орексина А у больных хронической мигренью, $n=35$	
	Наличие признака (1)	Отсутствие признака (2)	Наличие признака (3)	Отсутствие признака (4)	Наличие признака (5)	Отсутствие признака (6)
Тошнота	0,21 (0,01–0,92) $n=63$	0,21 (0,09–0,83) $n=5$	0,22 (0,02–1,16) $n=30$	0,21 (0,10–0,21) $n=3$	0,18 (0,01–0,79) $n=33$	0,39 (0,09–0,39) $n=2$
Рвота	0,19 (0,01–1,15) $n=36$	0,24 (0,02–0,94) $n=32$	0,22 (0,06–1,14) $n=18$	0,21 (0,02–0,91) $n=15$	0,16 (0,01–0,54) $n=18$	0,25 (0,01–0,78) $n=17$
Абдоминальная боль	0,11 (0,01–0,14) $n=8$	0,22 (0,01–0,96) $n=60$ $P_{1-2}=0,023^*$	0,08 (0,02–0,29) $n=4$	0,22 (0,03–1,16) $n=29$	0,14 (0,01–0,14) $n=4$	0,22 (0,01–0,82) $n=31$
Аллодиния	0,24 (0,01–0,98) $n=34$	0,19 (0,01–1,02) $n=34$	0,31 (0,02–1,06) $n=12$	0,20 (0,02–1,16) $n=21$	0,21 (0,01–0,89) $n=22$	0,18 (0,01–0,73) $n=13$
Фотофобия	0,21 (0,01–0,93) $n=60$	0,17 (0,01–0,55) $n=8$	0,21 (0,02–1,16) $n=29$	0,39 (0,14–0,87) $n=4$	0,19 (0,01–0,82) $n=31$	0,01 (0,01–0,35) $n=4$
Жажда	0,21 $n=1$	0,21 (0,01–0,95) $n=67$	$n=0$	—	0,19 $n=1$	0,19 (0,01–0,79) $n=34$
Анорексия	0,21 $n=1$	0,21 (0,01–0,95) $n=67$	0,21 $n=1$	0,21 (0,02–1,15) $n=32$	$n=0$	—
Пищевые пристрастия	$n=0$	—	—	—	—	—

Примечание. Для характеристики выборки представлены медиана, 5-й и 95-й процентиля; * — значимость различий между пациентами указанных подгрупп.

Note. The median, 5th and 95th percentiles are presented to characterize the sample; * — significance of differences between the patients of these subgroups.

Таблица 9. Сравнительный анализ уровня орексина А у больных мигренью в зависимости от особенностей внеприступного периода мигрени**Table 9. Serum orexin A in patients with migraine depending on specific symptoms of headache-free interval**

Признак	Уровень орексина А у больных мигренью, <i>n</i> =68		Уровень орексина А у больных эпизодической мигренью, <i>n</i> =33		Уровень орексина А у больных хронической мигренью, <i>n</i> =35	
	Наличие признака (1)	Отсутствие признака (2)	Наличие признака (3)	Отсутствие признака (4)	Наличие признака (5)	Отсутствие признака (6)
Боль в животе	0,21 (0,01—0,93) <i>n</i> =61	0,14 (0,04—0,26) <i>n</i> =7	0,22 (0,02—1,16) <i>n</i> =27	0,17 (0,04—0,44) <i>n</i> =6	0,19 (0,01—0,79) <i>n</i> =34	0,19 <i>n</i> =1
Диарея	0,23 (0,01—0,96) <i>n</i> =16	0,21 (0,01—0,94) <i>n</i> =52	0,33 (0,07—0,74) <i>n</i> =9	0,21 (0,02—1,13) <i>n</i> =24	0,18 (0,01—0,28) <i>n</i> =7	0,19 (0,01—0,85) <i>n</i> =28
Запор	0,18 (0,01—1,00) <i>n</i> =26	0,22 (0,01—0,96) <i>n</i> =42	0,16 (0,02—0,35) <i>n</i> =8	0,22 (0,03—1,11) <i>n</i> =25	0,18 (0,01—0,72) <i>n</i> =18	0,19 (0,01—0,75) <i>n</i> =17
Тошнота	0,21 (0,01—0,72) <i>n</i> =35	0,21 (0,01—1,15) <i>n</i> =33	0,24 (0,02—0,64) <i>n</i> =14	0,21 (0,04—1,14) <i>n</i> =19	0,17 (0,01—0,74) <i>n</i> =21	0,21 (0,01—0,82) <i>n</i> =14

Примечание. Для характеристики выборки представлены медиана, 5-й и 95-й процентиля. Значимых различий в концентрации орексина А не наблюдалось.

Note. The median, 5th and 95th percentiles are presented to characterize the sample. No significant differences in the concentration of orexin A were observed.

Таблица 10. Взаимосвязь между уровнем орексина А и интенсивностью внеприступной абдоминальной боли, тошноты, диареи и запора у больных мигренью**Table 10. Relationship between orexin A and intensity of abdominal pain, nausea, diarrhea and constipation in migraine patients**

Показатель	Корреляционная связь с показателями:			
	интенсивность внеприступной абдоминальной боли	интенсивность внеприступной тошноты	интенсивность внеприступной диареи	интенсивность внеприступного запора
Уровень орексина А у больных мигренью, <i>n</i> =68	$r_s = -0,042$ $P = 0,735$, $N = 68$	$r_s = -0,027$ $(P = 0,825$, $N = 68)$	$r_s = -0,064$ $(P = 0,603$, $N = 68)$	$r_s = -0,257$ $(P = 0,035$, $N = 68)$

завших на постоянную приступную слабость с нарушением концентрации на работе или в домашних делах, вероятно, связаны с орексинергической дисфункциональной регуляцией возбуждения. Учитывая особую роль активации гипоталамуса в инициации приступа, был проведен анализ уровня орексина А в зависимости от особенностей продромального периода. Следует отметить, что на сегодняшний день подход к разграничению триггеров и продромальных симптомов остается предметом дискуссий. Между тем решение этого вопроса имеет первостепенное значение для определения тактики ведения больных мигренью. Согласно обзору *J. M. Pavlovic* и соавт. (2014), ряд идентичных триггеров у 95% пациентов способствовал развитию мигренозных приступов, указывая на почти универсальный механизм запуска мигрени [30]. Наиболее распространенные триггерные факторы включали стресс (80%), пропуски приема пищи (57%), изменение погодных условий (53%), нарушение режима сна (50%), резкие запахи (44%), прием алкоголя (38%), жару (30%). Интересным фактом является то, что многие из них могут являться и продромальными симптомами атаки мигрени, отражая циклическую дисфункцию работы гипоталамуса. Наше исследование показало, что два наиболее распространенных триггера, стресс/перепады настроения и пропуск приема пищи, могут быть опосредованы орексинергическими механизмами. У субъектов, которые сообщили о связи между пропуском приема пищи или употреблением жидкости и развитием ми-

гренозной головной боли, были значительно повышены уровни орексина А в периферической крови по сравнению с пациентами без такой связи, что может указывать на дисбаланс орексиновых механизмов в регуляции ноцицепции с повышением восприимчивости нейронов к пороговым стимулам. С клинической точки зрения предварительная стадия имеет решающее значение для понимания начала приступа. Распространенность симптомов продромального периода достаточно высокая, по данным различных авторов, она составляет 74—81% [30]. В целом при обзоре результатов ретроспективных исследований, лидирующими симптомами продромального периода оказались когнитивные и психологические нарушения, патофизиологически связанные с гипоталамусом и лимбической системой. Обнаруженный низкий уровень орексина А, ассоциированный со сниженным фоном настроения и «депрессией», развивающимися в продромальном периоде мигренозного пароксизма, может являться специфическим маркером активации гипоталамических механизмов в инициации приступов мигрени.

Орексинергические проекции гипоталамуса на нейроны тригеминоцervикального комплекса, ядра одиночного пути, ростровентромедиального продолговатого мозга, околотоводопроводного серого вещества и ядра шва традиционно связывают с механизмами ноцицепции. Также было показано, что орексиновая иммуореактивность присутствует в кишечной ткани и в преганглионарных вагус-

ных моторных нейронах, иннервирующих желудок [10, 12]. Орехсин А может изменять желудочно-кишечную подвижность, включая опорожнение желудка, энтеральную перистальтику, а также моторику толстого кишечника. Более того, цефалическая стадия желудочно-кишечной секреции, которая происходит в ответ на зрительные, обонятельные, вкусовые пищевые стимулы, а также ожидание приема пищи, орексиnergически опосредована. Т. Okumura и Т. Nozu (2011) [31] показали участие орексина в развитии функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, опосредованное модуляцией настроения и функционирования пищеварительной системы. Дисфункция эндогенных модулирующих систем (гипоталамус, миндалина и околоводопроводное серое вещество), психологические процессы и дистресс могут позволить физиологическим (невредоносным) стимулам восприниматься как болезненные (висцеральная гиперчувствительность), которые могут приводить к хронической висцеральной боли, формирующей клиническую основу синдрома раздраженного кишечника [32]. Наши результаты подтверждают эту гипотезу. Так, значимое снижение орексина А среди больных мигренью с ассоциированной приступной абдоминальной болью относительно тех больных, которые абдоминальную боль

не испытывали, а также лиц группы контроля показывает вовлечение орексина А в болевую модуляцию. Возможно, связь между уровнем орексина А и тяжестью запора в период без головной боли подчеркивает возможную коморбидность мигрени и синдрома раздраженного кишечника, опосредованную орексиnergическими механизмами.

Заключение

Таким образом, представленный анализ уровня орексина А у пациентов с мигренью, который рассматривал влияние некоторых специфических клинических особенностей приступов мигрени и периода без головной боли, помог прояснить и улучшить понимание роли орексиnergических гипоталамических механизмов в формировании клинической картины мигрени. Измененные концентрации орексина А в периферической крови могут указывать на дисбаланс связанных с орексином механизмов, участвующих в регуляции ноцицепции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017;16:877-897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553-622. PMID: 28179394; PMCID: PMC5539409. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
- Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р., Лебедева Е.Р., Азимова Ю.Э., Латышева Н.В., Сергеев А.В., Амелин А.В., Корешкина М.И., Скоробогатых К.В., Екушева Е.В., Наприенко М.В., Исагулян Э.Д., Рачин А.П., Данилов Ал.Б., Курушина О.В., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Гехт А.Б., Яхно Н.Н. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1-2):28-42.
- Osipova VV, Filatova EG, Artemenko AR, Lebedeva ER, Azimova YuE, Latysheva NV, Sergeev AV, Amelin AV, Koreshkina MI, Skorobogatykh KV, Ekusheva EV, Naprienko MV, Isagulyan ED, Rachin AP, Danilov AIB, Kurushina OV. Diagnosis and treatment of migraine: Recommendations of the Russian experts. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(1-2):28-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171228-42>
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Obermann M, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, Steiner TJ. Headache yesterday in Russia: its prevalence and impact, and their application in estimating the national burden attributable to headache disorders. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;16:7. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-16-7>
- Noseda R, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Neurochemical Pathways That Converge on Thalamic Trigemino-vascular Neurons: Potential Substrate for Modulation of Migraine by Sleep, Food Intake, Stress and Anxiety. *PLoS One*. 2014;9(8):e103929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103929>
- Holland P, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. *Headache*. 2007;47(6):951-962. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00842.x>
- Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic Activation in Spontaneous Migraine Attacks. *Headache*. 2007;47:1418-1426. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00776.x>
- Stayer EC, Hoffmann J, Holland PR. Orexins and primary headaches: an overview of the neurobiology and clinical impact. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2024 May;24(5):487-496. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38517280; PMCID: PMC11034548. <https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2328728>
- Karsan N, Goadsby PJ. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(12):699-710. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0098-4>
- Kirchgessner AL. Orexins in the Brain-Gut Axis. *Endocrine Reviews*. 2002;23(1):1-15. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0454>
- Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Modulation of nociceptive dural input to the trigeminal nucleus caudalis via activation of the orexin 1 receptor in the rat. *European Journal of Neuroscience*. 2006;24(10):2825-2833. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05168.x>
- Okumura T, Takakusaki K. Role of orexin in central regulation of gastrointestinal functions. *Journal of Gastroenterology*. 2008;43(9):652-660. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2218-1>
- Li J, Hu Z, de Lecea L. The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions. *British Journal of Pharmacology*. 2013;171(2):332-350. <https://doi.org/10.1111/bph.12415>
- Sarchielli P, Rainero I, Coppola F, Rossi C, Mancini ML, Pinessi L, Calabresi P. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalgia*. 2008;28:714-722. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01566.x>
- Rainero I, Rubino E, Gallone S, Fenoglio P, Picci LR, Giobbe L, Ostacoli L, Pinessi L. Evidence for an association between migraine and the hypocretin receptor 1 gene. *The Journal of Headache and Pain*. 2011;12(2):193-199. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0314-8>
- Chabi A, Zhang Y, Jackson S, Cady R, Lines C, Herring WJ, Connor KM, Michelson D. Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalgia*. 2014;35(5):379-388. <https://doi.org/10.1177/0333102414544979>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia*. 2013;33:629-808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
- Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. 2000;88(1):41-52. PMID:11098098.

19. Svedlund J, Sjödi I, Dotevall G. GSRS — A clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Digestive Diseases and Science*. 1988;33(2):129-134. <https://doi.org/10.1007/bf01535722>
20. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2013;137(1):232-241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt320>
21. Schulte LH, May A. Of generators, networks and migraine attacks. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(3):241-245. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000441>
22. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139(7):1987-1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>
23. Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine. *Neurology*. 2017;88(21):2011-2016. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003963>
24. Lerebours F, Boulanouar K, Barège M, Denuelle M, Bonneville F, Payoux P, Larrue V, Fabre N. Functional connectivity of hypothalamus in chronic migraine with medication overuse. *Cephalalgia*. 2019 Jun;39(7):892-899. Epub 2019 Mar 05. PMID: 30836766. <https://doi.org/10.1177/0333102419833087>
25. Couvineau A, Voisin T, Nicole P, Gratio V, Blais A. Orexins: A promising target to digestive cancers, inflammation, obesity and metabolism dysfunctions. *World J Gastroenterol*. 2021;27(44):7582-7596. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i44.7582>
26. Pavlovic JM, Vieira JR, Lipton RB, Bond DS. Association between obesity and migraine in women. *Current Pain and Headache Reports*. 2017;21:41. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0634-8>
27. Hoffmann J, Suprongsinchai W, Akerman S, Andreou AP, Winrow CJ, Renger J, Hargreaves R, Goadsby PJ. Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiology of Disease*. 2015;74:137-143. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.10.022>
28. Yamanaka A, Tabuchi S, Tsunematsu T, Fukazawa Y, Tominaga M. Orexin directly excites orexin neurons through orexin 2 receptor. *J Neurosci*. 2010;30(38):12642-12652. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2120-10.2010>
30. Kumar H, Dhamija K, Duggal A, Khwaja GA, Roshan S. Fatigue, chronic fatigue syndrome and migraine: intersecting the lines through a cross-sectional study in patients with episodic and chronic migraine. *J Neurosci Rural Pract*. 2023;14:424-431. https://doi.org/10.25259/jnrp_63_2022
31. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache*. 2014;25(10):1670-1679. <https://doi.org/10.1111/head.12468>
32. Okumura T, Nozu T. Role of brain orexin in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26(Suppl 3):61-66. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06626.x>
33. Boeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, Houghton LA, Elsenbruch S, Lindberg G, Azpiroz F, Parkman HP. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility — Sensation. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1292-1304.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.030>

Поступила 05.01.2025

Received 05.01.2025

Принята к печати 17.03.2025

Accepted 17.03.2025

Клинико-лабораторные характеристики мигрени на фоне антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии

© Л.Р. ДАШДАМИРОВА, О.Н. ВОСКРЕСЕНСКАЯ, Д.Х. ХИЗРОЕВА, Е.Д. СПЕКТОР

ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет),
Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определение клинико-лабораторных маркеров мигрени, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (АФС) и генетической тромбофилией (ГТ).

Материал и методы. В исследование были включены 105 женщин, имеющих хотя бы один из диагнозов: 1) мигрень с аурой или без ауры, 2) АФС или ГТ. Исходя из комбинации нозологий, выборка была разделена на три группы: 1-я группа ($n=41$) — пациентки с верифицированным диагнозом АФС/ГТ, не страдающие головной болью; 2-я группа ($n=31$) — пациентки с мигренью без АФС/ГТ; 3-я группа ($n=33$) — пациентки с АФС/ГТ, страдающие мигренью. Каждой пациентке проводились клинический и биохимический анализы крови и коагулограмма, а также оценивался анамнез заболевания и акушерско-гинекологический анамнез.

Результаты. Повторное невынашивание беременности, самопроизвольные аборт на ранних сроках гестации, а также задержка развития плода являются маркерами мигрени, ассоциированной с АФС/ГТ. Наличие АФС/ГТ характеризуется тенденцией к снижению уровня эритроцитов ($p=0,001$), гематокрита ($p<0,001$), тромбоцитов ($p=0,012$) и повышению уровня лейкоцитов ($p=0,044$) за счет нейтрофилов ($p=0,001$) при сохранении данных показателей в рамках референсных значений. Возможными лабораторными предикторами наличия АФС/ГТ при мигрени являются: содержание гематокрита (отношение шансов (ОШ)=0,34, $p=0,012$), уровень эритроцитов (ОШ=0,42, $p=0,021$) и нейтрофилов (ОШ=2,2, $p=0,049$).

Заключение. Обнаруженные различия в показателях клинического анализа крови позволяют заключить, что изменения при АФС/ГТ характеризуются тенденцией к угнетению эритроцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения и повышением уровня лейкоцитов за счет нейтрофилов без достижения патологических значений этих показателей. Использование полученных данных в комплексе с оценкой акушерско-гинекологического анамнеза позволяет в рамках рутинного клинического обследования пациенток заподозрить возможное сочетание мигрени с АФС/ГТ и является основанием для дальнейшего дообследования.

Ключевые слова: мигрень, антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, гиперкоагуляция, головная боль, лабораторная диагностика.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дашдамирова Л.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Воскресенская О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Хизроева Д.Х. — <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Спектор Е.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>

Автор, ответственный за переписку: Дашдамирова Лейла Расим кызы — e-mail: leyla.dashdamirova95@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Дашдамирова Л.Р., Воскресенская О.Н., Хизроева Д.Х., Спектор Е.Д. Клинико-лабораторные характеристики мигрени на фоне антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии. *Российский журнал боли*. 2025;23(3):52–57.

<https://doi.org/10.17116/pain20252303152>

Clinical and laboratory characteristics of migraine associated with antiphospholipid syndrome and genetic thrombophilia

© L.R. DASHDAMIROVA, O.N. VOSKRESENSKAYA, D.KH. KHIZROEVA, E.D. SPEKTOR

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To identify clinical and laboratory markers of migraine associated with APS and GT.

Material and methods. The study included 105 women with at least one of the following diagnoses: 1) migraine with or without aura, 2) APS or GT. Patients were divided into three groups depending on combination of diagnoses: group 1 ($n=41$) — patients with a verified diagnosis of APS/GT and no headache; group 2 ($n=31$) — patients with migraine and no APS/GT; group 3 ($n=33$) — patients

with APS/GT and migraine. Each patient underwent clinical and biochemical blood tests, clotting test. Anamnesis and obstetric-gynecological data were analyzed.

Results. Repeated miscarriage, spontaneous abortions in early stages of gestation and delayed fetal development are markers of migraine associated with AFS/GT. AFS/GT is characterized by a tendency to lower erythrocytes ($p=0.001$), hematocrit ($p<0.001$), platelets ($p=0.012$) and increased leukocyte count ($p=0.044$) due to neutrophils ($p=0.001$) while maintaining these indicators within reference values. Possible laboratory predictors of AFS/GT in migraine are hematocrit (odds ratio (OR)=0.34, $p=0.012$), erythrocyte count (OR=0.42, $p=0.021$) and neutrophils (OR=2.2, $p=0.049$).

Conclusion. APS/GT is characterized by a tendency towards suppression of erythrocyte and platelet hematopoiesis, as well as increased leukocyte count due to neutrophils without abnormal values. These data together with obstetric-gynecological history allows for suspicion of possible migraine associated with APS/GT after routine clinical examination and justify further investigation.

Keywords: migraine, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, hypercoagulation, headache, laboratory diagnostics.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Dashdamirova L.R. — <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Voskresenskaya O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Khizroeva D.Kh. — <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Spector E.D. — <https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>

Corresponding authors: Dashdamirova L.R. — e-mail: leyla.dashdamirova95@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Dashdamirova LR, Voskresenskaya ON, Khizroeva DKh, Spector ED. Clinical and laboratory characteristics of migraine associated with antiphospholipid syndrome and genetic thrombophilia. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):52–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252303152>

Введение

Мигрень — одна из наиболее часто встречающихся форм головной боли (ГБ), которой страдает до 15% взрослого населения (с более высокой встречаемостью у женщин). В этиологии мигрени определенную роль играет наследственная предрасположенность, однако реализация заболевания зависит от многих факторов, и на современном этапе активно изучаются нейрофизиологические, биохимические, иммунологические аспекты патогенеза мигрени [1]. Значительное количество факторов, потенциально вовлеченных в патогенез заболевания, обуславливают его клинический полиморфизм, а также служат объяснением ряда сопутствующих мигрени расстройств, некоторые из которых заставляют пересмотреть традиционные взгляды на мигрень как на доброкачественное, прогностически благоприятное заболевание [1, 2].

В настоящее время не вызывает сомнений, что мигрень ассоциирована с увеличением риска развития инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсульта, венозных тромбозов, фибрилляции и трепетания предсердий [3–5], а также что риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) пропорционален частоте мигренозных приступов и увеличен при наличии ауры [6]. В то же время С. Kim и соавт. обнаружили, что риск ССЗ, связанный с мигренью, значительно уменьшается после учета традиционных факторов риска заболеваний сердца и сосудов [7]. Однако в большинстве исследований, посвященных данной проблеме, введение такой поправки сохраняет статус мигрени как независимого фактора риска ССЗ, роль которого возрастает при присутствии симптомов ауры, курении, использовании оральных контрацептивов [8].

Возможные связи мигрени с повышенным риском ишемического инсульта можно структурировать, выделив три основных патогенетических механизма [9]. Первый механизм составляют ассоциированные с мигренью сосу-

дистые нарушения, такие как вазоспазм, эндотелиальная и тромбоцитарная дисфункция. Вторым потенциальным механизмом является гипоперфузия головного мозга, развивающаяся во время распространяющейся корковой депрессии. Наконец, в качестве третьего связующего звена между мигренью и риском ССЗ рассматривают коморбидную с мигренью тромбофилию [10]. Тромбофилия — это собирательный термин для описания состояний, характеризующихся индивидуальной предрасположенностью к развитию тромбозов вследствие нарушения регуляции деятельности участников гемостатических реакций [11], причем данные состояния могут иметь генетически детерминированную природу либо быть приобретенными. Приобретенные тромбофилии представлены только антифосфолипидным синдромом (АФС), генетическая тромбофилия (ГТ) развивается в силу мутаций в различных генах, кодирующих белки системы гемостаза, наиболее распространенные из них — это мутация фактора V Лейдена, мутация протромбина, наследственный дефицит антитромбина III. Неврологические нарушения, ассоциированные с АФС, могут быть объяснены гиперкоагуляционным синдромом лишь отчасти. Реализация таких неврологических осложнений АФС, как ГБ, эпилептические приступы, когнитивные нарушения, нейропсихиатрические симптомы, происходит за счет прямого взаимодействия антифосфолипидных антител (АФА) с фосфолипидными детерминантами мембран нейронов и глии [12]. ГБ, развивающаяся у пациентов с АФС, чаще всего соответствует критериям мигрени с аурой или без ауры. В основе механизма ее развития лежит связывание АФА с эндотелиоцитами интракраниальных артерий с последующим снижением порога чувствительности рецепторов тригеминоvascularной системы; немаловажную роль играет также высвобождение серотонина из тромбоцитов вследствие связывания АФА с их мембранными белками [13]. Взаимосвязь мигрени с различными формами ГТ изучена менее подробно, од-

нако показана более высокая, чем в общей популяции, частота встречаемости у пациентов с мигренью мутаций в гене протромбина [14], фактора V Лейдена [15, 16], VII фактора свертывания [16, 17].

Таким образом, с учетом повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с мигренью, который отчасти может быть обусловлен существованием коморбидных нарушений в виде тромбофилии, важной и актуальной задачей является поиск в обычной врачебной практике при обследовании пациентов клинических и лабораторных предикторов мигрени, ассоциированной с АФС и ГТ.

Цель исследования — определение клинико-лабораторных маркеров мигрени, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом и генетической тромбофилией.

Материал и методы

Исследование имеет наблюдательный одномоментный дизайн. Изучаемой популяцией являются женщины, страдающие мигренью с аурой или без ауры и/или имеющие АФС/ГТ.

Критерии включения в исследование:

- 1) женский пол;
- 2) возраст от 18 до 50 лет;
- 3) диагноз «мигрень без ауры» или «мигрень с аурой», установленный на основании текущих диагностических критериев Международной классификации головной боли (3-е издание, 2018 г.), И/ИЛИ диагноз «антифосфолипидный синдром», установленный на основании Сиднейских критериев, или диагноз «генетическая тромбофилия» с верифицированной мутацией в гене, кодирующем белок системы гемостаза;
- 4) понимание пациентом процедур протокола;
- 5) подписанная пациентом форма информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- 1) прием препаратов, влияющих на систему гемостаза;
- 2) сахарный диабет (любой тип);
- 3) нарушение функции печени (известный цирроз или уровень аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы выше верхней границы нормы);
- 4) почечная недостаточность;
- 5) заболевания системы крови (кроме АФС и тромбофилии);
- 6) системные заболевания, требующие приема кортикостероидов;
- 7) ВИЧ-инфекция;
- 8) имеющиеся или подозреваемые злокачественные новообразования;
- 9) объемное образование головного мозга;
- 10) алкогольная или наркотическая зависимость;
- 11) другие заболевания и состояния, которые могут исказить результаты исследования.

Каждому пациентом была подписана форма информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №01-21 от 22.01.2021).

Каждому пациенту проводились клинический, биохимический анализы крови и коагулограмма, у пациентов с АФС/ГТ также было проведено генетическое обследова-

ние с оценкой наличия наиболее распространенных мутаций, являющихся причиной ГТ (полиморфизмы генов *MTHFR*, *FGB*, *PAI-1*, *F1*, *F5*, *F7*, тканевого активатора плазминогена, *ITGA2* (Gp-Ia), *ITGB3* (Gp-IIIa), *F2* (Thr165Met), *ITGB3*, *MTR*, *MTRR*). Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программного обеспечения R, версия 4.1.3 Сравнение групп проводилось с помощью непараметрического *W*-критерия Краскела—Уоллиса, дальнейшее попарное сравнение групп — с помощью *U*-критерия Манна—Уитни с поправкой на множественные сравнения (*false discovery rate* (*FDR*) *correction*). Конструирование доверительных интервалов для средних значений с целью интервальной оценки принадлежности установленному референсу осуществлялось на основании квантилей *z*-распределения. Для оценки лабораторных показателей в качестве предикторов АФС при мигрени был проведен регрессионный анализ (однофакторная логистическая регрессия для каждого параметра). Обнаруженные связи считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 105 женщин: 1-я группа ($n=41$) — пациентки с верифицированным диагнозом АФС/ГТ, не предъявляющие жалобы на головную боль; 2-я группа ($n=31$) — пациентки с мигренью без АФС/ГТ; 3-я группа ($n=33$) — пациентки с АФС/ГТ, страдающие мигренью. Включенные в исследование пациентки были сопоставимы по возрасту. У пациенток с мигренью и АФС/ГТ наблюдалось более раннее начало ГБ при меньшей частоте мигренозных приступов. Пациентки с мигренью на фоне АФС/ГТ в отличие от пациенток с изолированной мигренью достоверно чаще имели в анамнезе самопроизвольные прерывания беременности на ранних сроках (до 10 нед гестации), задержку развития плода, потерю двух и более беременностей. Количество выкидышей в целом выше в группе АФС/ГТ+мигрень по сравнению с группой пациенток с мигренью без АФС/ГТ, однако различия не достигают требуемого уровня статистической значимости. Медианные концентрации *IgM* и *IgG* к β_2 -гликопротеину I, кардиолипину, аннексину, АФА у пациентов с АФС не различались в зависимости от наличия мигрени. При оценке распространенности полиморфизмов в различных генах, кодирующих белки-регуляторы гемостаза, у пациентов с ГТ наиболее часто обнаруживались мутации в генах *MTHFR*, *SERPINE1*, *ITGA2* (Gp-Ia), *MTRR*. Результаты сравнительного анализа клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы обследованных пациентов представлены в **таблице**. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критерия Краскела—Уоллиса. Для показателей со значением $p < 0,05$ проводилось попарное тестирование для уточнения характера различий.

Согласно полученным результатам, различия между исследуемыми группами затрагивают все три ростка кроветворения. Пациенты с АФС/ГТ, вне зависимости от наличия мигрени, характеризовались тенденцией к снижению показателей концентрации: эритроцитов, гематокрита, гемоглобина в эритроцитах, тромбоцитов. Уровень лейкоцитов при АФС/ГТ, напротив, был несколько повышен за счет нейтрофилов. Показатели коагулограммы и биохимического анализа крови были сопоставимы в группах

Сравнение лабораторных показателей (общий, биохимический анализы крови, коагулограмма) в группах исследования
 Laboratory parameters (complete blood count, biochemical blood tests, clotting test) in all groups

Лабораторный показатель	АФС/ГТ (1-я группа), <i>n</i> =41	Мигрень (2-я группа), <i>n</i> =31	АФС/ГТ+ мигрень (3-я группа), <i>n</i> =33	Значение <i>p</i> ¹	Значение <i>p</i> для попарного анализа ²
Концентрация эритроцитов, млн/мкл	4,1 (3,9; 4,5)	4,6 (4,3; 5)	4,2 (4; 4,7)	0,001	1vs2=0,001 1vs3=0,459 2vs3=0,026
Уровень гемоглобина, г/л	125 (120; 139)	134 (119; 135)	138 (128; 143)	0,407	—
Показатель гематокрита, %	35,7 (32; 38,9)	41,2 (39,2; 42,5)	37,1 (35,8; 39)	< 0,001	1vs2<0,001 1vs3=0,179 2vs3=0,009
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС), г/л	338,5 (328,2; 344,8)	321 (316; 329,5)	328 (34; 342)	0,017	1vs2=0,01 1vs3=0,181 2vs3=0,805
Концентрация тромбоцитов, тыс/мкл	234,5 (193,5; 275)	293 (263; 315,2)	248,5 (220; 307,5)	0,012	1vs2=0,007 1vs3=0,308 2vs3=0,308
Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), %	12,1 (11,5; 13,1)	18,4 (16,3; 20,4)	16,7 (15,5; 17,3)	0,012	1vs2=0,076 1vs3=0,062 2vs3=0,8
Концентрация лейкоцитов, ыс/мкл	8,3 (6,4; 9,8)	6,6 (5,7; 7,2)	6,6 (5,7; 9,4)	0,044	1vs2=0,041 1vs3=0,215 2vs3=0,842
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	5,6 (4,2; 7,1)	3,2 (2,4; 3,9)	4,2 (2,9; 6,8)	0,001	1vs2<0,001 1vs3=0,216 2vs3=0,216
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	1,9 (1,5; 2,5)	2,4 (1,7; 2,9)	1,9 (1,7; 2,2)	0,1	—
Эозинофилы, ·10 ⁹ /л	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,3)	0,326	—
Базофилы, *10 ⁹ /л	0 (0; 0,1)	0 (0; 0,1)	0 (0; 0,1)	0,749	—
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,5 (0,4; 0,7)	0,5 (0,3; 0,6)	0,7 (0,4; 1,1)	0,105	—
Цветовой показатель	0,9 (0,9; 0,9)	0,9 (0,8; 0,9)	0,9 (0,9; 1)	0,009	1vs2=0,03 1vs3=0,272 2vs3=0,03
СОЭ, мм/ч	17 (10,5; 25,5)	9 (6; 17)	11,5 (7; 19,2)	0,037	1vs2=0,059 1vs3=0,101 2vs3=0,711
С-реактивный белок, мг/л	4 (1,9; 4,4)	1,4 (0,5; 3)	3,1 (3,1; 3,1)	0,102	—

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха: Me (Q₁; Q₃). 1Тест Краскела—Уоллиса; 2U-тест Манна—Уитни с поправкой на множественные сравнения (FDR). АФС — антифосфолипидный синдром; ГТ — генетическая тромбофилия; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Note. The data is presented in the form of median and interquartile range: Me (Q₁; Q₃). 1Kruskal-Wallis test; 2Mann-Whitney U test with the false discovery rate (FDR) correction. АФС — antiphospholipid syndrome; ГТ — genetic thrombophilia; СОЭ — erythrocyte sedimentation rate.

исследования. Исследование АФА производилось только в группах с АФС/ГТ, таким образом, пациенты с изолированной мигренью не включались в анализ. Достоверных различий в отношении концентраций основных АФА между группами АФС/ГТ и АФС/ГТ+мигрень обнаружено не было. При проведении попарного сравнительного анализа выявлено, что в основном различия обусловлены различающейся величиной показателей в группах с АФС/ГТ и с изолированной мигренью. В ряде случаев (для концентрации эритроцитов, гематокрита, цветового показателя) также наблюдаются различия между группами с изолированной мигренью и АФС/ГТ+мигрень, это говорит о том, что данные показатели демонстрируют наиболее высокую специфику в отношении АФС/ГТ.

Для основных показателей общего анализа крови, представляющих клинический интерес, вычислялся 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего значения в каждой группе, который в дальнейшем сопоставлялся с референсным диапазоном для каждого показателя, таким образом, для каждой группы оценивалась принадлежность исследуемого признака интервалу нормальных значений. Несмотря на различия между группами, только 95% ДИ для показателя гематокрита пересекал нижнюю границу референсного интервала в группе АФС/ГТ. Интервальная оценка остальных показателей для каждой из групп характеризуется входением 95% ДИ в диапазон нормальных значений полностью. Это позволяет говорить об отсутствии отклонений данных показателей при АФС/ГТ от нормы. При вы-

полнении логистического регрессионного анализа, в который были включены пациенты с мигренью, была выявлена статистически значимая предикторная роль в отношении АФС/ГТ для показателей гематокрита (отношение шансов (ОШ)=0,34; 95% ДИ 0,15–0,78; $p=0,012$), концентрации эритроцитов (ОШ=0,42; 95% ДИ 0,2–0,88; $p=0,021$) и для нейтрофилов (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,1–4,7; $p=0,049$). Для показателей концентрации тромбоцитов и лейкоцитов коэффициенты регрессионной модели были незначимы ($p=0,51$ и $p=0,56$ соответственно).

Обсуждение

В настоящем исследовании произведена оценка лабораторных показателей клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы у пациенток с изолированной мигренью, с АФС/ГТ и с сочетанием этих состояний. Литературные данные, в которых оцениваются лабораторные отклонения у пациентов с мигренью и АФС, немногочисленны и главным образом касаются оценки уровней АФА, антител к кардиолипину, к β_2 -гликопротеину I, волчаночному антикоагулянту, то есть показателей, являющихся лабораторными диагностическими критериями данного синдрома. В метаанализе, проведенном M.A. Islam и соавт., показана ассоциация мигрени с увеличенным риском присутствия антител к кардиолипину (ОШ 3,55; 95% ДИ 1,59–7,95), к β_2 -гликопротеину I (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,2–3,42), но не с риском наличия волчаночного антикоагулянта (ОШ 2,04; 95% ДИ 0,5–8,37) [18]. Кроме того, показано, что пациенты с мигренью имеют более низкие уровни CD4⁺ и CD25⁺ регуляторных Т-лимфоцитов [19], более высокие уровни интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α [20]. В перечисленных выше работах показатели у пациентов с мигренью сопоставляются с показателями в общей популяции, то есть фактически в них отражается большая распространенность АФС/ГТ среди пациентов с мигренью по сравнению с общей популяцией. Работ, подразумевающих клиничко-лабораторное сопоставление пациентов с мигренью, имеющих и не имеющих АФС/ГТ, нами обнаружено не было. Характер сопоставления групп исследования в зависимости от наличия АФС/ГТ, мигрени и сочетания этих патологий позволяет выделять черты, присущие только мигрени или только АФС/ГТ, и осуществлять поиск предикторов АФС/ГТ именно в контексте мигрени.

Важно отметить, что обнаруженные нами изменения в виде повышенного уровня нейтрофилов в сочетании со сниженными показателями красного ростка кроветворения (эритроциты, гемоглобин, цветовой показатель) и уров-

ня тромбоцитов не свидетельствуют об их патологических значениях, а отражают только некоторую тенденцию в картине клинического анализа крови, по которой совместно с анамнестическими данными в виде более ранней манифестации приступов мигрени, их меньшей частоты и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом в виде самопроизвольного прерывания беременности на сроке до 10 нед гестации, задержки развития плода и повторных потерь беременности можно заподозрить у пациента с мигренью наличие коморбидного АФС/ГТ. С учетом того, что выполнение клинического анализа крови является дешевой и рутинно выполняемой процедурой, обнаружение предикторов АФС/ГТ именно среди его показателей представляет интерес для повседневной практики. Параметры биохимического анализа крови и коагулограммы являются в целом сопоставимыми. Литературных данных, в которых производится сравнение картины коагулограммы и параметров биохимического анализа крови у пациентов с АФС/ГТ по сравнению со здоровыми лицами, достаточно мало. В работе Д.Д. Гайнетдиновой и С.И. Тухфатуллиной было обнаружено повышенное содержание D-димера при мигрени, в остальном показатели коагулограммы не имели особенностей, что совпадает с полученными нами результатами [21].

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что коморбидность мигрени с антифосфолипидным синдромом / генетической тромбофилией может быть обусловлена общими патофизиологическими механизмами, включающими нейроиммунноэндокринные нарушения. Мигрень, традиционно рассматриваемая как первичная головная боль, в последние годы все чаще интерпретируется в рамках концепции центральной гиперчувствительности. Согласно этой концепции, мигрень является результатом дисфункции центральных сенсорных систем, приводящей к повышенной возбудимости нейронов и нарушению обработки болевых сигналов. Подобные нарушения могут быть связаны с нейроиммунными взаимодействиями, которые также играют ключевую роль в патогенезе антифосфолипидного синдрома/генетической тромбофилии. Таким образом, клиничко-анамнестические данные в сочетании с особенностями общего анализа крови, возможно, могут способствовать более раннему выявлению мигрени, коморбидной с антифосфолипидным синдромом и генетической тромбофилией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Абузарова Г.Р., Алексеев В.В. Боль. *Практическое руководство*. М.: МЕДпресс-информ; 2022. Yakhno NN, Abuzarova GR, Alekseev VV. *Pain. Practical guide*. Moscow: MEDpress-inform; 2022. (In Russ.).
2. Табеева Г.Р. *Мигрень и цереброваскулярная патология. Справочник поликлинического врача*. 2014;45. Tabeeva GR. *Migraine and cerebrovascular pathology. Reference book for outpatient physicians*. 2014;45. (In Russ.).
3. Linstra KM, Ibrahim K, Terwindt GM, Wermer MJ, MaassenVanDenBrink A. Migraine and cardiovascular disease in women. *Maturitas*. 2017 Mar;97:28–31. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28159058. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.12.008>
4. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339:b3914. PMID: 19861375; PMCID: PMC2768778. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3914>
5. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horváth-Puhó E, Henderson VW, Sørensen HT. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ*. 2018 Jan 31;360:k96. PMID: 29386181; PMCID: PMC5791041. <https://doi.org/10.1136/bmj.k96>
6. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology*. 2009;73:581–588.

7. Kim C, Schreiner PJ, Yin Z, Whitney R, Sidney S, Ebong I, Levine DA. Migraines, vasomotor symptoms, and cardiovascular disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Menopause*. 2024 Mar 01;31(3):202-208. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38350045; PMCID: PMC10940187. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002311>
8. Табеева Г.Р. Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью. *Медицинский совет*. 2017;10:32-35. Tabeeva GR. Cerebrovascular disorders associated with migraine. *Medical Council*. 2017;10:32-35. (In Russ.).
9. Hassan M, Belavadi R, Gudigopuram SVR, Raguthu CC, Gajjela H, Kella I, Kakarala CL, Modi S, Sange I. Migraine and Stroke: In Search of Shared Pathways, Mechanisms, and Risk Factors. *Cureus*. 2021 Dec 06; 13(12):e20202. PMID: 34900505; PMCID: PMC8647778. <https://doi.org/10.7759/cureus.20202>
10. Табеева Г.Р., Васильев С.А., Азимова Ю.Э. Мигрень, ассоциированная с полиморфизмом генов свертывающей системы крови. *Неврологический журнал*. 2007;12:25-29. Tabeeva GR, Vasiliev SA, Azimova YuE. Migraine associated with polymorphism of blood coagulation system genes. *Neurological Journal*. 2007; 12:25-29. (In Russ.).
11. Черebilло К.К., Назаров В.Д., Кирьянов Ю.М. и др. Генетическая характеристика и клинические особенности церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):32-42. Cherebillo KK, Nazarov VD, Kiryanov YuM, et al. Genetic characteristics and clinical features of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Russian Neurological Journal*. 2022;27(1):32-42. (In Russ.).
12. Воскресенская О.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Особенности поражения нервной системы при антифосфолипидном синдроме. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15:404-414. Voskresenskaya ON, Bitsadze VO, Khizroeva DKh, et al. Features of nervous system involvement in antiphospholipid syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15:404-414. (In Russ.).
13. Калашникова Л.А. *Неврология антифосфолипидного синдрома*. М.: Медицина; 2003. Kalashnikova LA. *Neurology of antiphospholipid syndrome*. Moscow: Medicine; 2003. (In Russ.).
14. Maitrot-Mantelet L, Horellou MH, Massiou H, Conard J, Gompel A, Plu-Bureau G. Should women suffering from migraine with aura be screened for biological thrombophilia?: results from a cross-sectional French study. *Thromb Res*. 2014 May;133(5):714-718. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24530211. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.01.025>
15. Herak DC, Antolic MR, Krleza JL, Pavic M, Dodig S, Duranovic V, Brkic AB, Zadro R. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e653-e660. PMID: 19336355. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3737>
16. Corral J, Iniesta JA, González-Conejero R, Lozano ML, Rivera J, Vicente V. Migraine and prothrombotic genetic risk factors. *Cephalalgia*. 1998 June;18(5):257-260. PMID: 9673804.
17. Iniesta JA, Corral J, González-Conejero R, Rivera J, Vicente V. Prothrombotic genetic risk factors in patients with coexisting migraine and ischemic cerebrovascular disease. *Headache*. 1999 July-Aug;39(7):486-489. PMID: 11279932. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1999.3907486.x>
18. Islam MA, Alam F, Wong KK. Comorbid association of antiphospholipid antibodies and migraine: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2017;16:512-522.
19. Arumugam M, Parthasarathy V. Reduction of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells in migraine: Is migraine an autoimmune disorder? *J Neuroimmunol*. 2016;290:54-59.
20. Yücel M, Kotan D, Gurol Çiftçi G, Çiftçi IH, Cikrikler HI. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Mar;20(5):930-936. PMID: 27010153.
21. Гайнетдинова Д.Д., Тухфатуллина С.И. Клиническое и доплерографическое обследование женщин с цефалгией и антифосфолипидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119:48-53. Gainetdinova DD, Tukhfatullina SI. Clinical and Doppler ultrasound examination of women with cephalgia and antiphospholipid syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119:48-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907148>

Поступила 16.01.2025

Received 16.01.2025

Принята к печати 11.04.2025

Accepted 11.04.2025

Интраневральный ганглион малоберцового нерва: клиническое наблюдение и обзор литературы

© К.В. ЛЮБИМАЯ¹, Д.С. ГЛУХОВ², А.В. КУЗНЕЦОВ¹, О.Н. ДРЕВАЛЬ¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Интраневральный ганглион малоберцового нерва является редкой причиной развития перонеальной нейропатии. Своевременная диагностика и грамотное хирургическое лечение являются ключевыми факторами для достижения оптимальных исходов заболевания. При этом спорадический характер распространенности интраневрального ганглиона малоберцового нерва обуславливает низкую осведомленность врачей об особенностях клинических проявлений, диагностических критериях и оптимальной тактике лечения этого заболевания, что может сказываться на качестве оказываемой медицинской помощи. В данной публикации представлен наш опыт хирургического лечения пациента с интраневральным ганглионом общего малоберцового нерва, а также проведен несистематический обзор литературы, в которой освещены особенности диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: интраневральный ганглион, нейропатия, малоберцовый нерв, хирургическое лечение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Любимая К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9512-369X>

Глухов Д.С. — <https://orcid.org/0000-0002-7047-0994>

Кузнецов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9487-6008>

Древаль О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8944-9837>

Автор, ответственный за переписку: Любимая Кристина Валерьевна — e-mail: kristilubi@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Любимая К.В., Глухов Д.С., Кузнецов А.В., Древаль О.Н. Интраневральный ганглион малоберцового нерва: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Российский журнал боли*. 2025;23(3):58–64. <https://doi.org/10.17116/pain20252303158>

Intraneural ganglion of the peroneal nerve: a case report and review

© K.V. LYUBIMAYA¹, D.S. GLUKHOV², A.V. KUZNETSOV¹, O.N. DREVAL¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Pirogov Moscow City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia.

ABSTRACT

Intraneural ganglion of the peroneal nerve is a rare cause of peroneal neuropathy. Timely diagnosis and competent surgical treatment are key factors for optimal outcomes. At the same time, sporadic nature causes low awareness of doctors about clinical features, diagnostic criteria and optimal treatment that can affect the quality of medical care. The authors present surgical treatment of a patient with intraneural ganglion of the peroneal nerve and non-systematic literature review highlighting the features of diagnosis and treatment of this pathology.

Keywords: intraneural ganglion, neuropathy, peroneal nerve, surgical treatment.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Lyubimaya K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9512-369X>

Glukhov D.S. — <https://orcid.org/0000-0002-7047-0994>

Kuznetsov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9487-6008>

Dreval O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8944-9837>

Corresponding authors: Lyubimaya K.V. — e-mail: kristilubi@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Lyubimaya KV, Glukhov DS, Kuznetsov AV, Dreval ON. Intraneural ganglion of the peroneal nerve: a case report and review. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):58–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252303158>

Введение

Интраневральный ганглион — крайне редкая причина повреждения периферических нервов. В силу низкой встречаемости многие врачи недостаточно осведомлены об особенностях диагностики и лечения этого заболевания. Длительное время этиология и патогенез интраневрального ганглиона были неясны, а скоротечный характер развития заболевания в условиях недостаточного развития визуализационных методов диагностики часто обуславливал в последующем стойкую инвалидизацию таких больных. Но за последние 15 лет на многие «темные» аспекты данной патологии ученые смогли пролить свет. При этом в русскоязычной литературе имеется лишь две публикации, посвященные описанию интраневрального ганглиона малоберцового нерва [1, 2]. В нашей публикации, исходя из данных мировой литературы, мы бы хотели привести патогенез, основные клинические проявления данной патологии, описать современные подходы к диагностике и хирургическому лечению этого заболевания, а также поделиться собственным опытом наблюдения и лечения пациента с интраневральным ганглионом общего малоберцового нерва.

Клинический случай

Мужчина 23 лет, поступил в нейрохирургическое отделение для планового оперативного лечения. Из анамнеза известно, что пациент активно занимается велоспортом, за 2 мес до поступления упал с велосипеда и ударился левым коленным суставом. При обследовании в травмпункте по данным рентгенографии костно-травматические изменения не были выявлены, пациенту был выставлен диагноз «ушиб левого коленного сустава» и рекомендовано консервативное лечение. На фоне консервативного лечения боли в коленном суставе сохранялись, а анальгетики имели

лишь временный эффект. Через неделю от момента травмы возникло онемение по наружной поверхности левой голени, в области тыльной поверхности левой стопы, появилась иррадиация болей в указанные области. На контрольном осмотре у травматолога-ортопеда было рекомендовано продолжить консервативное лечение, а имеющиеся симптомы были расценены как последствия травмы сустава. На 20-й день от момента полученной травмы пациент стал отмечать, что при ходьбе левая нога «подволакивается», появилась слабость тыльного сгибания стопы, в связи с чем обратился к неврологу, а затем к нейрохирургу. При осмотре в неврологическом статусе выявлен периферический парез групп мышц-разгибателей левой стопы, разгибателей пальцев, а также длинной и короткой малоберцовых мышц, сила исследуемых мышц оценивалась в 2 балла. Отмечалась выраженная гипестезия по наружной поверхности левой голени, тыльной поверхности левой стопы. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) выявлено грубое нарушение проводимости по общему малоберцовому нерву, выраженное снижение амплитуды М-ответов иннервируемых им мышц. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) отмечено наличие кистозного образования, расположенного внутри ствола общего малоберцового нерва, представляющего собой множество сообщающихся аваскулярных полостей, заполненных гипоэхогенным гомогенным содержимым (рис. 1).

Был установлен предварительный диагноз: интраневральный ганглион левого общего малоберцового нерва. С целью уточнения диагноза пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), произведена оценка результатов по методике, предложенной R.J. Spinner и соавт. в 2008 [3], в результате чего была выявлена суставная веточка общего малоберцового нерва, соединяющая межберцовый сустав с периневральной полостью, что подтверждало предварительный диагноз (рис. 2, 3).

Интраоперационно. Из стандартного доступа выполнен невролиз общего малоберцового нерва и его ветвей.

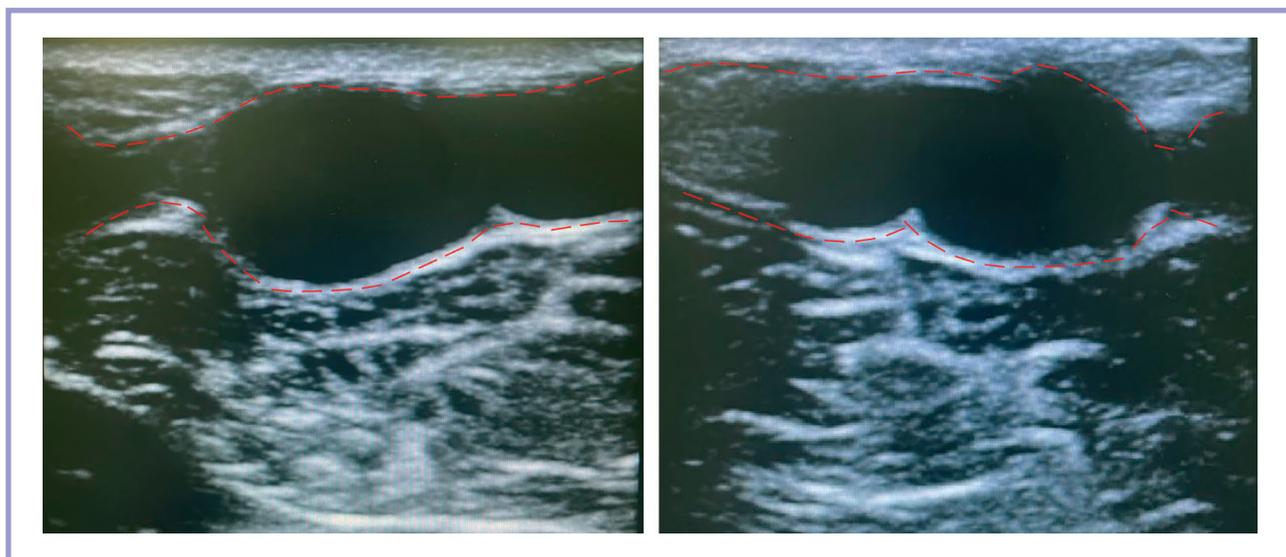


Рис. 1. Ультразвуковая картина интраневрального ганглиона.

Красной пунктирной линией отмечены границы кистозно-расширенного общего малоберцового нерва.

Fig. 1. Ultrasound image of intraneural ganglion.

Boundaries of cystic-dilated peroneal nerve (red dotted line).

Общий малоберцовый нерв значительно расширен в диаметре (рис. 4, а). Выполнена эпинеуротомия, осуществлена внутренняя декомпрессия нервного ствола путем последовательного удаления прозрачного муцинозного содержимого кистозной полости (рис. 4, б, в). Выделенная суставная веточка общего малоберцового нерва перевязана, коагулирована и пересечена (рис. 4, г). Целостность эпинеурия восстановлена наложением узловых швов. С целью профилактики развития выраженного рубцово-спаечного процесса ствол нерва окутан биодеградируемой мембраной.

После операции отмечено купирование болевого синдрома. Спустя 3 сут после операции стала уменьшаться выраженность гипестезии. Пациент выписан на амбулаторное лечение на 5-е сутки после операции. Через 6 мес на контрольном осмотре отмечено полное восстановление чувствительности по наружной поверхности левой голени и тыльной поверхности стопы, отмечен регресс выраженности пареза — сила мышц восстановилась до 4 баллов.

Обсуждение

Интраневральный ганглион представляет собой доброкачественное кистозное образование со слизистым содержимым, формирующееся внутри оболочек периферического нерва и обычно ведущее к развитию симптомной нейропатии [4]. Он может развиваться во множестве нервов по всему телу, но наиболее часто (в 60,6% случаев) интраневральный ганглион поражает общий малоберцовый нерв [5]. При этом истинную заболеваемость рассчитать крайне сложно, учитывая спорадический характер возникновения заболевания, а также недостаточный уровень качества ди-

агностики. Эта патология в 6 раз чаще поражает взрослое население по сравнению с детской популяцией (83% и 13% соответственно) [4]. Средний возраст пациентов составляет 34 года [6]. Соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием, составляет 3:1. В подавляющем большинстве случаев повреждение является односторонним, но встречается и билатеральное распространение (в 0,5% случаев) [4].

Длительное время вопросы этиологии и патогенеза интраневрального ганглиона оставались спорными [7]. Опухолевая теория, говорящая о том, что интраневральные кисты являются следствием кистозной трансформации новообразований оболочек нерва, а также дегенеративная теория, в основу которой легло заключение, что киста в поврежденном нерве образуется *de novo* в результате дегенеративных процессов, не нашли никаких подтверждений и на данный момент представляют лишь исторический интерес [2, 8–10]. Наиболее вероятной и неоднократно подтвержденной теорией является обобщенная суставная (синовиальная) теория возникновения интраневральных ганглионов, впервые предложенная R.J. Spinner и соавт. в 2003 г. [11]. Обобщим основные положения этой теории.

Дегенеративные изменения сустава приводят к формированию дефекта синовиальной оболочки, что позволяет суставной жидкости распространяться через образовавшийся дефект в ствол нерва по эпиневию суставной ветви, иннервирующей данный сустав.

1. Синовиальная жидкость следует по пути наименьшего сопротивления согласно сформировавшемуся градиенту давления.
2. Для интраневральных ганглионов малоберцового, большеберцового и седалищного нервов причинным явля-

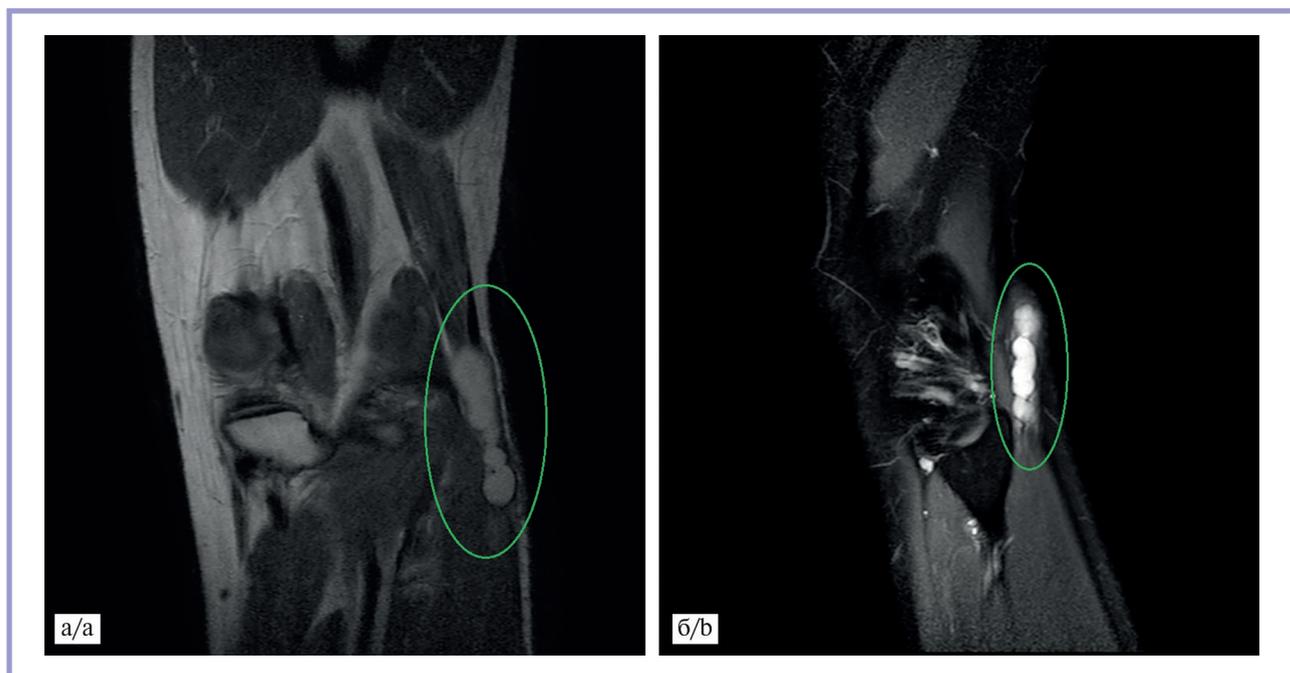


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы коленного сустава.

а — коронарная проекция, режим PDW_aTSE; б — сагиттальная проекция, режим PDW_SPAIR. Зеленым овалом отмечен кистозно-расширенный общий малоберцовый нерв.

Fig. 2. MRI of the knee joint.

a — coronal scan, PDW_aTSE mode; b — sagittal scan, PDW_SPAIR mode. Cystically dilated peroneal nerve (green oval).

ется проксимальный межберцовый сустав [12]. Предшествующая травма встречается в анамнезе у 13% пациентов [13, 14]. Травма может представлять собой прямое повреждение межберцового сочленения либо иметь опосредованный механизм как результат повреждения проксимального межберцового сустава вследствие воздействия на голень травмирующей силы, носящей торсионный характер.

Так как инициирующим фактором данного заболевания являются дегенеративные изменения в межберцовом сочленении, объяснимым является манифестация клинической картины с болей или ощущения дискомфорта в области коленного сустава, способных беспокоить человека на протяжении длительного времени [14, 15]. Однако, поскольку у оболочек нерва ограниченные возможности растяжения, проникающая по суставной веточке и скапливающаяся в подэпинеуральном пространстве общего малоберцового нерва жидкость достаточно быстро начинает оказывать компрессию на невральные структуры, что неминуемо приводит к развитию клинических проявлений перонеальной нейропатии [4, 7, 10, 11, 16, 17]. Интраневральный ганглион общего малоберцового нерва чаще проявляется клиникой болевого синдрома по сравнению с типичной компрессионной нейропатией [1, 2]. Боль может проявляться в виде приступов по типу прострелов тока по ходу нерва либо носить постоянный тупой и ноющий характер. Более типично возникновение гипестезии или анестезии на передне-боковой поверхности нижней половины голени и тыле стопы, что часто не вызывает бес-

покойства у пациентов. И лишь при усугублении степени повреждения нервного волокна, когда развиваются двигательные нарушения, представленные слабостью разгибания в голеностопном суставе (повисшая стопа), слабостью супинации и пронации стопы, пациенты все же решают обратиться за медицинской помощью [4].

Важным является тот факт, что эффективность последующего лечения во многом зависит от своевременного выявления данного заболевания [18]. Хирургическое вмешательство, проведенное на фоне длительно существующего выраженного пареза в мышцах, иннервируемых малоберцовым нервом, зачастую позволяет лишь снять имеющийся болевой синдром без восстановления двигательной функции [14, 19]. Диагностический алгоритм, позволяющий правильно выставить диагноз в такой ситуации, а также достоверно оценить степень выраженности имеющегося поражения, помимо общего и неврологического осмотра с тщательным выяснением анамнестических особенностей развития заболевания должен включать в себя последовательное выполнение ЭНМГ, УЗИ и МРТ общего малоберцового нерва. Использование ЭНМГ позволяет оценить степень нарушения проводимости нервного волокна, а также определить уровень повреждения нерва [6, 20]. При проведении УЗИ интраневральный ганглион визуализируется как гипозоногенное аваскулярное образование с четкими границами, расположенное по ходу компримированного нервного ствола [21, 22]. Диагностическая значимость УЗИ в этом случае заключается в оценке области распространения кистозного образования, вовлеченно-

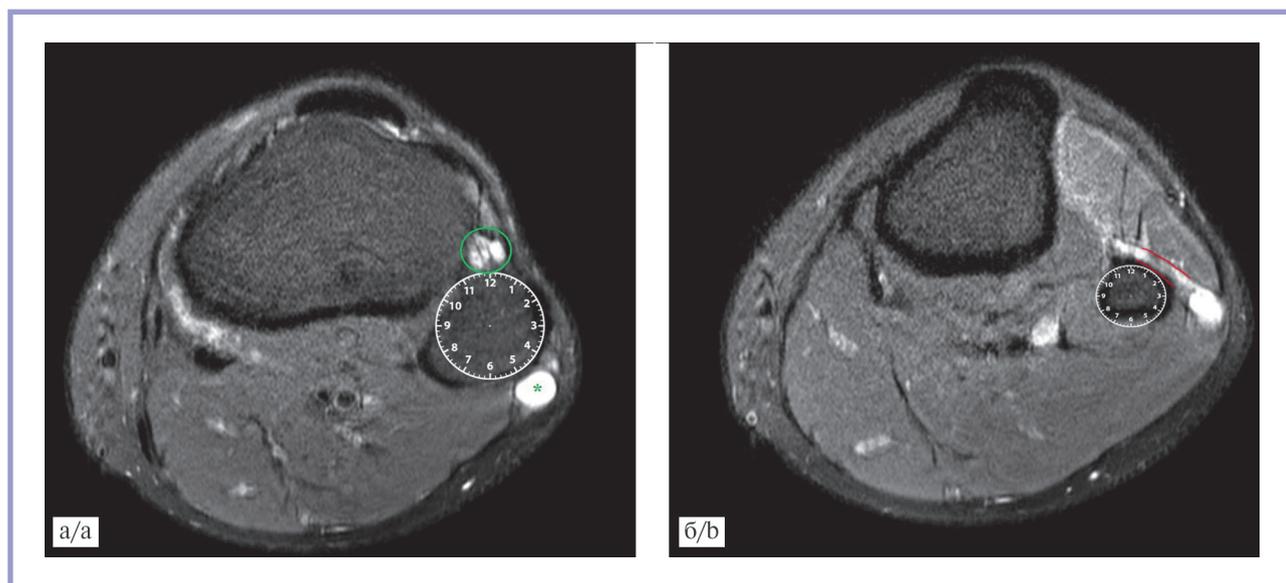


Рис. 3. Методика магнитно-резонансной диагностики интраневрального ганглиона малоберцового нерва. Аксиальная проекция, режим PDW_SPIR.

а — МРТ-срез на уровне головки малоберцовой кости, представленной в виде циферблата. Зеленый круг — в секторе 11—12 ч выявляется кистозно-расширенная суставная ветвь общего малоберцового нерва («симптом хвоста» — tail sign). Зеленая звездочка — в секторе 4—5 ч выявляется кистозно-расширенный малоберцовый нерв (симптом «кольца с печатью» — signet ring); б — МРТ-срез на уровне шейки малоберцовой кости, представленной в виде циферблата. Красным контуром выделена суставная ветвь малоберцового нерва, определяющаяся чаще в секторе 12—2 ч (симптом «поперечной ветви» — transverse limb sign).

Fig. 3. MR diagnostic technique for intraneural ganglion of the peroneal nerve. Axial scan, PDW_SPIR mode.

а — MR scan at the level of the fibular head presented in the form of a dial. Green circle — cystic-dilated articular branch of the peroneal nerve in 11-12 o'clock sector (tail sign). Green asterisk — cystic-dilated peroneal nerve in 4-5 o'clock sector (signet ring symptom); б — MR scan at the level of the fibular neck presented in the form of a dial. Articular branch of the peroneal nerve, most often determined in 12-2 o'clock sector (transverse limb sign), is highlighted in red.

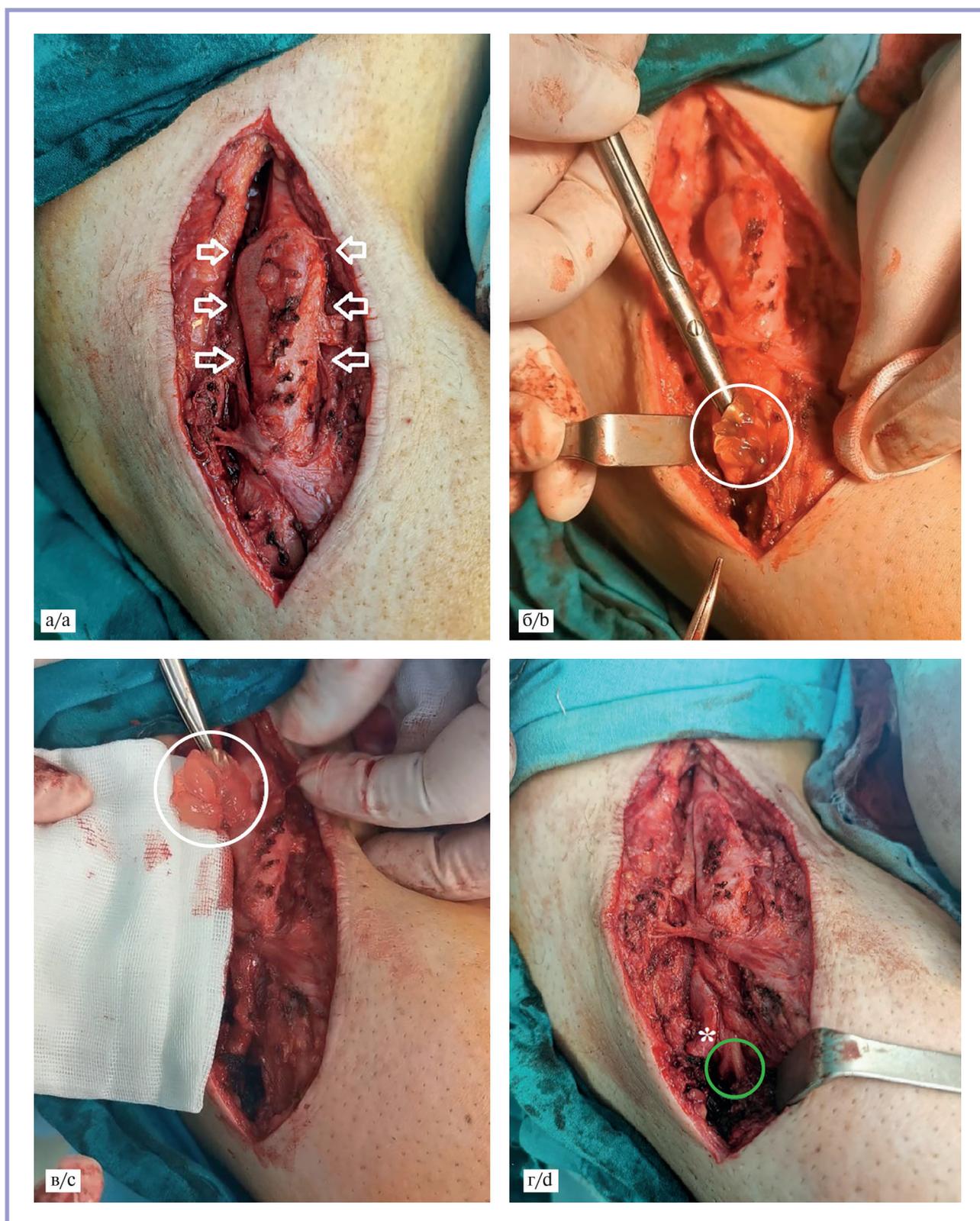


Рис. 4. Интраоперационные фотографии.

а — кистозно-расширенный ствол общего малоберцового нерва (отмечен белыми стрелками); б, в — эпинеуротомия, удаление муцинозного содержимого кисты (отмечено белой окружностью); г — пересеченная суставная ветвь общего малоберцового нерва (отмечена белой звездочкой). Место бифуркации общего малоберцового нерва отмечено зеленой окружностью.

Fig. 4. Intraoperative images.

a — cystic-dilated peroneal nerve (white arrows); б, в — epineurotomy, removal of mucinous content (white circle); г — intersected articular branch of the peroneal nerve (white asterisk). Peroneal nerve bifurcation is marked with a green circle.

сти в патологический процесс ветвей общего малоберцового нерва и возможного его распространения на большеберцовый и седалищный нервы. С учетом результатов УЗИ выполняется МРТ заинтересованной области с целью более детальной визуализации патологической анатомии образования, подтверждения связи интраневрального ганглиона с межберцовым суставом. Для адекватной оценки полученных МРТ-изображений R.J. Spinner и соавт. в 2008 г. предложили диагностический алгоритм, позволяющий повысить шансы обнаружения сочленения межберцового сустава с интраневральной кистой и свести к минимуму возможность неверной интерпретации снимков [3]. Оцениваются полученные Т2-взвешенные изображения от уровня середины головки малоберцовой кости до шейки малоберцовой кости. С целью сохранения единой концепции изображения расцениваются как левосторонние (при нейропатии правого малоберцового нерва используют зеркальное отражение снимков), малоберцовую кость представляют в виде 12-часового циферблата. В таком случае на срезах, сделанных через середину головки малоберцовой кости, на одном срезе в интервале 11–12 ч можно увидеть «симптом хвоста» (*tail sign*), представляющий собой расширение суставной веточки у места входа в межберцовый сустав и расположенный в интервале 4–5 ч, кистозно-расширенный общий малоберцовый нерв в виде симптома «кольца с печатью» (*signet ring*) (см. рис. 3, а). При оценке срезов, сделанных на уровне шейки малоберцовой кости в интервале 12–2 ч, можно различить «симптом поперечной ветви» (*transverse limb sign*) — расширенную суставную веточку малоберцового нерва (см. рис. 3, б). Такой комплексный подход к диагностике дает нейрохирургу максимальное количество информации об имеющейся патологии и существенно помогает в предоперационном планировании.

Длительное время отсутствовала определенная тактика хирургического лечения интраневрального ганглиона малоберцового нерва [4]. Исходя из позиций минимальной инвазивности, было широко распространено пункционное опорожнение содержимого кисты, которое приводило к кратковременному положительному клиническому

эффекту, а частота рецидивов заболевания при таком подходе достигала 67% [4]. Радикальная резекция образования, в свою очередь, чревата выраженными необратимыми повреждениями нервного ствола малоберцового нерва, не оставляющими пациенту шансов на хороший функциональный исход. Современный рациональный подход к хирургической тактике подразумевает под собой тщательное предоперационное планирование и использование патогенетически обоснованной методики лечения. Таким образом, исходя из обобщенной суставной теории, оптимальной является тактика ограниченной эпиневриотомии с дренированием содержимого ганглиона и пересечением суставной веточки малоберцового нерва [5, 11, 16, 23, 24]. Такой подход позволяет достичь адекватной декомпрессии нервных структур, создавая тем самым благоприятные условия для восстановления поврежденного нерва, и значительно снизить риск развития возможных рецидивов заболевания [16]. Однако стоит обратить внимание на вероятность послеоперационного развития новых парасуставных ганглионов, которые могут оказывать компрессию на малоберцовый нерв. В таких случаях необходимым считается резекция проксимального межберцового сочленения [15].

Заключение

Интраневральный ганглион является редкой причиной развития периферических мононейропатий. Стертая клиническая картина на ранних этапах заболевания затрудняет постановку диагноза. При этом своевременная диагностика является важным фактором благоприятного исхода в отношении функционального статуса пациента после проведенной операции. Важным аспектом хирургического лечения является выявление суставной веточки поврежденного нерва и ее пересечение с целью снижения риска рецидива заболевания.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Евзиков Г.Ю., Фарафонов А.В., Панина Т.Н. Интраневральный ганглион — редкая причина невропатии малоберцового нерва. *Неврологический журнал*. 2014;19(4):28–32. Evzikov GYu, Farafonov AV, Panina TN. Intra-neural ganglion is a rare cause of peroneal nerve neuropathy. *Neurologicheskij zhurnal*. 2014;19(4):28–32. (In Russ.).
2. Евзиков Г.Ю., Башлачев М.Г., Фарафонов А.В. и др. Интраневральный ганглион малоберцового нерва: 3 клинических случая и обзор литературы. *Нейрохирургия*. 2019;21(4):89–96. Evzikov GYu, Bashlachev MG, Farafonov AV, et al. Intra-neural ganglion of the peroneal nerve: a report of 3 cases and literature review. *Neyrokhirurgiya*. 2019;21(4):89–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2019-21-4-89-96>
3. Spinner RJ, Luthra G, Desy NM, Anderson ML, Amrami KK. The clock face guide to peroneal intraneural ganglia: Critical “times” and sites for accurate diagnosis. *Skeletal Radiology*. 2008;37(12):1091–1099. <https://doi.org/10.1007/s00256-008-0545-1>
4. Desy NM, Wang H, Elshiekh MA, Tanaka S, Choi TW, Howe BM, Spinner RJ. Intra-neural ganglion cysts: a systematic review and reinterpretation of the world’s literature. *Journal of Neurosurgery*. 2016 Sept;125(3):615–630. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26799306. <https://doi.org/10.3171/2015.9.JNS141368>
5. Yunga Tigre J, Maddy K, Errante EL, Costello MC, Steinlauf S, Burks SS. Recurrent Peroneal Intraneural Ganglion Cyst: Management and Review of the Literature. *Cureus*. 2023;15(5):e38449. <https://doi.org/10.7759/cureus.38449>
6. Consales A, Pacetti M, Imperato A, Valle M, Cama A. Intra-neural Ganglia of the Common Peroneal Nerve in Children: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurgery*. 2016;86:510.e11–510.e17. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.023>
7. Spinner RJ, Amrami KK, Wolanskyj AP, et al. Dynamic phases of peroneal and tibial intraneural ganglia formation: a new dimension added to the unifying articular theory. *Neurosurgical Focus*. 2008;22(6):1–12. <https://doi.org/10.3171/foc.2007.22.6.1>
8. Allieu PY, Cenac PE. Peripheral nerve mucoid degeneration of the upper extremity. *Journal of Hand Surgery*. 1989;14(2 Pt 1):189–194. [https://doi.org/10.1016/0363-5023\(89\)90004-X](https://doi.org/10.1016/0363-5023(89)90004-X)
9. Jenkins SA. Solitary tumours of peripheral nerve trunks. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. 1952;34-B(3):401–411. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.34B3.401>
10. Spinner RJ, Scheithauer BW, Amrami KK. The unifying articular (synovial) origin of intraneural ganglia: evolution-revelation-revolution. *Neurosurgery*. 2009 Oct;65(4 Suppl):A115–A124. PMID: 19927056. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000346259.84604.D4>

11. Spinner RJ, Atkinson JLD, Tiel RL. Peroneal intraneural ganglia: The importance of the articular branch. A unifying theory. *Journal of Neurosurgery*. 2003;99(2):330-343. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.2.0330>
12. Spinner RJ, Amrami KK, Angius D, Wang H, Carmichael SW. Peroneal and tibial intraneural ganglia: correlation between intraepineurial compartments observed on magnetic resonance images and the potential importance of these compartments. *Neurosurgical Focus*. 2007 June 15;22(6):E17. PMID: 17613208. <https://doi.org/10.3171/FOC.2007.22.6.18>
13. Lisovski V, Minderis M. Intraneural ganglion cyst: a case report and a review of the literature. *Acta Medica Lituanica*. 2019;26(2):147. <https://doi.org/10.6001/ACTAMEDICA.V26I2.4036>
14. Keser N, Akpınar P, Is M, Aktas I. Irreversible Footdrop as a Consequence of Neglected Knee Pain in an Adolescent with a Peroneal Intraneural Ganglion Cyst. *World Neurosurgery*. 2018;111:307-310. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.168>
15. Spinner RJ, Atkinson JL, Scheithauer BW, Rock MG, Birch R, Kim TA, Kliot M, Kline DG, Tiel RL. Peroneal intraneural ganglia: the importance of the articular branch. Clinical series. *Journal of Neurosurgery*. 2003 Aug; 99(2):319-29. PMID: 12924707. <https://doi.org/10.3171/JNS.2003.99.2.0319>
16. Muramatsu K, Hashimoto T, Tominaga Y, Tamura K, Taguchi T. Unusual peroneal nerve palsy caused by intraneural ganglion cyst: Pathological mechanism and appropriate treatment. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2013; 155(9):1757-1761. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1768-z>
17. Spinner RJ, Mokhtarzadeh A, Schiefer TK, Krishnan KG, Kliot M, Amrami KK. The clinico-anatomic explanation for tibial intraneural ganglion cysts arising from the superior tibiofibular joint. *Skeletal Radiology*. 2007; 36(4):281-292. <https://doi.org/10.1007/S00256-006-0213-2>
18. Lowenstein J, Towers J, Tomaino MM. Intraneural ganglion of the peroneal nerve: importance of timely diagnosis. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*. 2001;30(11):816-819. Accessed September 26, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11757859>
19. Oshima Y, Fetto JF. Permanent motor function loss by delayed treatment of peroneal intraneural ganglion. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease*. 2016;74(4):306-308. Accessed September 26, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815955>
20. Young NP, Sorenson EJ, Spinner RJ, Daube JR. Clinical and electrodiagnostic correlates of peroneal intraneural ganglia. *Neurology*. 2009;72(5):447-452. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000341787.70467.99>
21. Visser LH. High-resolution sonography of the common peroneal nerve: Detection of intraneural ganglia. *Neurology*. 2006;67(8):1473-1475. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000240070.98910.bc>
22. Brestas P, Protosaltis I, Drossos C. Role of sonography in the diagnosis and treatment of a ganglion cyst compressing the lateral branch of deep peroneal nerve. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2017;45(2):108-111. <https://doi.org/10.1002/jcu.22388>
23. Spinner RJ, Desy NM, Rock MG, Amrami KK. Peroneal intraneural ganglia. Part I. Techniques for successful diagnosis and treatment. *Neurosurgical Focus*. 2007 June 15;22(6):E16. PMID: 17613207. <https://doi.org/10.3171/foc.2007.22.6.17>
24. Spinner RJ, Desy NM, Rock MG, Amrami KK. Peroneal intraneural ganglia. Part II. Lessons learned and pitfalls to avoid for successful diagnosis and treatment. *Neurosurgical Focus*. 2007 June 15;22(6):E27. PMID: 17613219. <https://doi.org/10.3171/FOC.2007.22.6.28>

Поступила 25.11.2024

Received 25.11.2024

Принята к печати 13.12.2024

Accepted 13.12.2024

Ожирение и скелетно-мышечная боль: возможности фармакотерапии. Описательный обзор

© А.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Г. ЗОТКИН

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Избыточный вес и ожирение — один из принципиальных факторов, определяющих развитие хронической скелетно-мышечной боли (СМБ). Роль жировой ткани в патогенезе хронической СМБ определяется не только повышением механической нагрузки на элементы скелетно-мышечной системы, но и системным воспалением, которое связано с гипоксией и некробиотическими изменениями адипоцитов. Кроме этого, последние вырабатывают широкий спектр провоспалительных гормонов — адипокинов (это лептин, липокалин, резистин, висфатин, хемерин и др.), способных принимать участие в хронизации воспаления и развитии дегенеративных процессов в суставах, сухожилиях и энтезисах. Значение ожирения четко определено для остеоартрита (ОА). Связь этого заболевания и метаболических нарушений позволяет многим экспертам выделять метаболический фенотип ОА. Соответственно, контроль веса должен рассматриваться как один из принципиальных элементов ведения пациентов с хронической СМБ, особенно если речь идет об ОА. В последнее время большой интерес ученых и практикующих врачей прикован к препаратам из группы агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Эти препараты используются для лечения сахарного диабета 2-го типа и обладают высоким терапевтическим потенциалом для лечения ожирения. Одним из наиболее популярных представителей данной группы является семаглутид (СГТ). Его эффективность для лечения ожирения доказана серией масштабных исследований и соответствующих метаанализов: среднее снижение веса после курса СГТ составляет 11,5 кг, вероятность уменьшения массы тела $\geq 10\%$ на фоне активной терапии в 4,5 раз выше, чем на фоне плацебо. В последнее время появились работы, подтверждающие эффективность СГТ для лечения ОА. Также имеются данные, что длительное использование агонистов ГПП-1 способно замедлить развитие ОА и уменьшить потребность в эндопротезировании пораженных суставов. Учитывая, что снижение веса — длительный процесс, при лечении пациентов с ОА и ожирением целесообразно комбинировать СГТ и медленнодействующие симптоматические средства (МДСС, *SYSADOA*). Например, курс инъекционного МДСС «Амбене Био» уменьшает боль в суставах как минимум на треть уже через 20 дней. Важно отметить, что этот препарат характеризуется хорошей переносимостью и может использоваться при наличии выраженной коморбидной патологии, которая закономерно сопровождает фенотип ОА, связанный с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, остеоартрит, ожирение, семаглутид, «Амбене Био».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Каратеев А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Зоткин Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Автор, ответственный за переписку: Каратеев Андрей Евгеньевич — e-mail: aekarat@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Каратеев А.Е., Зоткин Е.Г. Ожирение и скелетно-мышечная боль: возможности фармакотерапии. Описательный обзор. *Российский журнал боли*. 2025;23(3):65–73. <https://doi.org/10.17116/pain20252303165>

Obesity and musculoskeletal pain: possibilities of pharmacotherapy. A narrative overview

© А.Е. KARATEEV, Е.Г. ZOTKIN

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Overweight and obesity — one of the fundamental factors determining the development of chronic musculoskeletal pain (MSP). The role of adipose tissue in chronic MSP pathogenesis is determined not only by increased mechanical load on the musculoskeletal system elements, but also by systemic inflammation, which is associated with hypoxia and necrobiotic changes of adipocytes. In addition, the latter produce a wide range of anti-inflammatory hormones — adipokines (leptin, lipocalin, resistin, visfatin, chemerin and others), capable of participating in chronic inflammation and development of degenerative processes in joints, tendons and entheses. Significance of obesity is clearly defined for osteoarthritis (OA). The association of this disease and metabolic disorders allows many experts to emphasize the metabolic phenotype of OA.

Consequently, weight control should be considered as one of the essential elements for management of patients with chronic MSP, especially when it comes to OA.

Recently, a great interest of scientists and medical practitioners has been fixed on the drugs from the group of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. These drugs are used for treatment of type II diabetes mellitus and have high therapeutic potential for obesity treatment. Semaglutide (SGT) is one of the most popular members of this group. Its effectiveness for the treatment of obesity has been proven by a series of large-scale studies and corresponding meta-analyses: mean weight loss after SGT course is 11.5 kg, probability of body mass reduction $\geq 10\%$ in presence of active therapy 4.5 times higher than on placebo. Recently, there have been works confirming the effectiveness of SGT for OA treatment. There is also evidence that long-term use of GLP-1 receptor agonists can slow the development of OA and reduce the need for endoprosthesis in affected joints.

Considering that weight loss is a time consuming process, it is advisable to combine CGT and slow-acting symptomatic drugs, SASD (SYSADOA) in the treatment of patients with OA and obesity. For example, the course of injectable SASD, namely Ambene®Bio reduces joint pain by at least a third after 20 days. It is important to note that this drug is characterized by good tolerability and can be used in the presence of pronounced comorbid pathology, which consistently accompanies the phenotype of OA associated with overweight and obesity.

Keywords: musculoskeletal pain, osteoarthritis, obesity, semaglutide, AmbeneBio

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Karateev A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Zotkin E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Corresponding authors: Karateev A.E. — e-mail: aekarat@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Karateev AE, Zotkin EG. Obesity and musculoskeletal pain: possibilities of pharmacotherapy. A narrative overview. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):65–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252303165>

Хроническая боль — одна из ведущих проблем современной медицины, глобальный вызов, стоящий перед научным сообществом и организаторами здравоохранения. Каждый 4–5-й житель развитых стран мира страдает от хронической боли, определяющей значительное снижение качества жизни, социальной активности и трудоспособности [1–3]. Согласно одной из последних работ, рассматривающих этот вопрос, — систематического обзора С. Rometsch и соавт. [4], 16 европейских исследований показывают частоту хронической боли в современной популяции на уровне 12–48%.

Хроническая боль помимо проблем со здоровьем определяет серьезные финансовые потери со стороны общества и государства. Так, в США только прямые затраты на препараты для анальгетической терапии, по данным на 2014 г., составили \$17,8 млрд [5].

Основной причиной развития скелетно-мышечной боли (СМБ) являются такие распространенные скелетно-мышечные заболевания, как остеоартрит (ОА), неспецифическая боль в нижней части спины (БНЧС) и локальная (несистемная) патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ). Сегодня на Земле более 1,2 млрд человек страдают этой патологией [6–8]. И их число, к сожалению, растет: так, за последние 25–30 лет количество пациентов с ОА увеличилось на 113%, количество пациентов с хронической неспецифической БНЧС — на 52,7% [9, 10].

Соответственно, эффективный контроль боли рассматривается сегодня как один из важнейших элементов комплексного лечения больных с ОА, неспецифической БНЧС и ПОМТ. Общепризнанной концепцией здесь является мультимодальная терапия, основанная на комбинированном использовании фармакологических препаратов и немедикаментозных методов, направленных на основные звенья патогенеза СМБ. При этом необходимо четко понимать механизм развития скелетно-мышечной патологии и определять основные терапевтические мишени, воздействие на которые позволит добиться максимального успеха [1, 11, 12].

Так, одной из наиболее перспективных целей при лечении СМБ сегодня считается избыточный вес и ожирение.

Ожирение и скелетно-мышечная боль

Катастрофический рост числа пациентов с избыточным весом и ожирением в современной популяции рассматривается как один из ведущих факторов, определяющих увеличение числа пациентов, страдающих хронической СМБ [13]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 1 млрд лиц с избыточным весом (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²). В США их число составляет 36,2%, в России — 23,1% [14].

Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity — EASO) дала ожирению следующее определение: «Хроническое многофакторное рецидивирующее неинфекционное заболевание, для которого характерно чрезмерное и/или аномальное наличие жировой ткани в организме». Согласно отчету Комиссии по диагностике и лечению ожирения, с учетом индивидуальных и национальных особенностей для подтверждения избыточного веса помимо оценки индекса массы тела (ИМТ) может потребоваться прямое измерение жировых отложений, например при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Также показано измерение окружности талии. Признаками ожирения являются окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин, соотношение талии и бедер $> 0,90$ для мужчин и $> 0,80$ для женщин или соотношению талии и роста $> 0,5$ для всех лиц [13].

Роль избыточной жировой ткани в развитии скелетно-мышечных заболеваний определяется не столько лишним весом, создающим дополнительную механическую нагрузку на суставы, мышцы и связки, но в первую очередь тем, что большой объем адипоцитов становится источником системной воспалительной активности (метавоспаления) [15, 16]. Причиной этого является, с одной стороны, инсулинорезистентность, которая сопровождается активацией клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета, а с другой — воспалительная реакция, индуцируемая самими адипоцитами. Накопление большого объема жировой ткани приводит к компрессии, недостаточному кро-

воснабжению и гипоксии тех ее участков, которые находятся в центре жировых депо. Нарушение трофики вызывает некробиотические процессы, апоптоз, разрушение адипоцитов и формирование DAMP (молекулярного комплекса повреждения — свободных жирных кислот, обломков ДНК и РНК, олигопептидов, белков теплового шока, мочевой кислоты и др.), мощного стимула для Toll-подобных рецепторов резидентных макрофагов. Последующая дифференциация макрофагов в М1-клетки сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов (интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , CXCL8, CXCL10, CCL2 и др.), дифференциация макрофагов в М2-клетки — гиперпродукцией факторов роста: сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), трансформирующего фактора роста (ТФР), фактора роста фибробластов (ФРФ) и др. Кроме этого, сами липоциты являются источником более 100 регуляторных и провоспалительных гормонов (адипоцитов). К последним относятся такие биологически активные субстанции, как лептин, липокалин, резистин, остеоопонтин, висфатин, адипсин, хемерин, оментин и др., способные активировать внутриклеточные сигнальные пути (ВСП) NF- κ B, JAK/STAT, MAPK, IRS-1/PI3K/Akt, Wnt/ β -катенин, вызывая воспаление, деструкцию хондроцитов и остеоцитов, синтез и активацию матричных металлопротеиназ (MMP) и ADAMTS-5, фиброз и неоангиогенез. Адипокины, цитокины, хемокины и факторы роста, синтезируемые жировой тканью, могут вмешиваться в ход воспалительных процессов, развивающихся в структурах скелетно-мышечной системы вследствие механического стресса, способствуя хронизации воспаления и развитию дегенеративных процессов [15, 16].

Роль ожирения в развитии хронической СМБ активно обсуждается. Так, в работе T.P. Walsh и соавт. [17] был представлен метаанализ 14 исследований, посвященных данному вопросу. Полученные данные показали взаимосвязь между избыточной массой, распространенной болью, ОА, хронической неспецифической БНЧС и хронической болью в стопах.

Имеется доказанная связь ожирения и развития ОА. Так, в работе H. Zheng и C. Chen [18], представляющей метаанализ 14 исследований, было показано, что избыточный вес и ожирение четко ассоциированы с вероятностью наличия ОА коленного сустава: относительный риск (ОР) составлял 2,45 (95% ДИ 1,88; 3,20) ($p < 0,001$) и 4,55 (95% ДИ 2,9; 7,13) ($p < 0,001$) соответственно. Суммарно, вероятность появления ОА возрастает на 35% при увеличении ИМТ на 5 кг/м². Аналогичные данные были получены V. Silverwood и соавт. [19] в ходе метаанализа 46 исследований. Избыточный вес и ожирение удваивали риск развития ОА: отношение шансов (ОШ) 1,98 (95% ДИ 1,57; 2,20) и 2,66 (95% ДИ 2,15; 3,28) соответственно. Весьма показательные данные P. Solanki и соавт. [20], которые провели систематический обзор 23 исследований и показали взаимосвязь между повышением веса и выраженностью боли, скованностью и нарушением функции при ОА коленного сустава. Избыточный вес также ассоциировался с повышением риска тотального эндопротезирования (ТЭ) суставов. В качестве примера можно привести работу S.K. Tanamas и соавт. [21], в течение 2 лет наблюдавших когорту из 250 пациентов с ОА. У лиц, набравших за период наблюдения $\geq 5\%$ веса, отмечались достоверно более значительные (по WOMAC) интенсивность боли — на 27,1 мм, скованность — на 18,4 мм и нарушение функции

— на 99,3 мм в сравнении с пациентами, сохранившими исходную массу тела.

Ключевое значение метаболических нарушений в развитии ОА оправдывает выделение особого метаболического фенотипа этого заболевания, характеризующегося более выраженной клиникой и более быстрым прогрессированием. Примером особенностей ОА, протекающего на фоне метаболического синдрома, может служить работа E.A. Таскиной и соавт. [22], которые оценили влияние сахарного диабета (СД) 2-го типа на клинические проявления ОА. Исследуемую группу составили 767 больных, 17% из которых страдали СД 2-го типа. Метаболический синдром был диагностирован у 95,5% пациентов этой категории. Соответственно, в сравнении с группой больных без СД 2-го типа (с поправкой на возраст и длительность болезни) они характеризовались более выраженной болью по ВАШ (в среднем 51,5 мм vs 36,0 мм), болью по WOMAC (в среднем 200,0 мм vs 155,0 мм) и более продвинутой рентгенологической стадией по Kellgren—Lawrence (III стадия у 31,8% vs 20,8%).

Следует отметить, что для хронической неспецифической БНЧС связь с ожирением не столь выражена. Это демонстрирует метаанализ 20 исследований, проведенный M. Liechti и соавт. [23]. Так, хотя имелась корреляция между выраженностью боли и ИМТ, она была достаточно слабой: $r = 0,11$ (95% ДИ 0,04; 0,18). Такая же ситуация наблюдалась в отношении корреляции неспецифической БНЧС и соотношения окружности талии и бедер: $r = 0,10$ (95% ДИ $-0,14$; 0,34) и окружности талии: $r = 0,09$ (95% ДИ $-0,28$; 0,44).

Недавно было опубликовано исследование R. Llombart-Blanco и соавт. [24], представляющее метаанализ 16 работ ($n = 139\ 638$), в которых оценивалась связь между ожирением и состоянием пациентов с синдромом сдавления ротатора плеча. Было показано, что интенсивность боли оказалась достоверно выше у лиц с избыточным весом: стандартизированное различие средних (СРС) 0,16 (95% ДИ 0,03; 0,29). Также у пациентов с ожирением оказались более выражены функциональные нарушения: оценка по индексу ASES — различие средних $-4,70$ (95% ДИ $-7,57$; $-1,82$).

Имеется серия работ, показывающих взаимосвязь между ожирением и развитием хронической боли и ОА суставов стопы [25, 26]. Авторы систематического обзора, посвященного данной проблеме, P.A. Butterworth и соавт. [27], считают, что «повышенный ИМТ тесно связан с неспецифической болью в ногах у населения в целом и с хронической подошвенной болью».

В целом имеющиеся данные однозначно подтверждают принципиальное значение избыточного веса и ожирения в развитии хронической СМБ. Наиболее четкая взаимосвязь между болью и метаболическими нарушениями отмечается при ОА [28].

Снижение веса как метод терапии скелетно-мышечной боли

Избыточный вес и ожирение, основные клинические проявления метаболического синдрома, представляются фактором, не только способствующим развитию СМБ, но и существенно отягощающим общее состояние пациентов. Прежде всего это связано с повышением риска развития коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) [13]. Доказательством данного положения,

в частности, может служить анализ 10 когорт в США, проведенный **S.S. Khan** и соавт. (всего 190 тыс. наблюдений) [29]. В сравнении с лицами, имеющими нормальный вес, у мужчин и женщин среднего возраста с избыточным весом коэффициенты риска развития заболеваний ССС составили 1,21 (95% ДИ 1,14; 1,28) и 1,32 (95% ДИ 1,24; 1,40), с ожирением (ИМТ 30,0–39,9 кг/м²) — 1,67 (95% ДИ 1,55; 1,79) и 1,85 (95% ДИ 1,72; 1,99) соответственно. При морбидном ожирении (ИМТ ≥40,0 кг/м²) вероятность развития кардиоваскулярной патологии возрастала для мужчин и женщин в 3,14 раза и 2,53 раза соответственно.

Данная проблема представляется особенно острой для больных с болезнями суставов и позвоночника. Так, в недавно опубликованном обзоре **N. Sattar** и соавт. [30] отмечено, что метаболические нарушения имеются в среднем у 7 из 10 пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями. При этом избыточный вес и ожирение помимо интенсивной боли определяют более выраженное снижение функциональной способности, более выраженную утомляемость, худшие результаты противоревматической терапии. Существенно повышается риск кардиоваскулярных и почечных осложнений. Это диктует насущную необходимость включения коррекции метаболических нарушений в общую программу терапии скелетно-мышечных заболеваний. В заглавии статьи авторы отмечают: «Настало время действовать» (**Time to act**).

Действительно, снижение веса позволяет добиться значительного уменьшения СМБ при ОА. Это подтверждает серия клинических исследований и соответствующий метаанализ. Так, **S. Panunzi** и соавт. [31], изучив данные 30 исследований ($n=4651$), в которых оценивалось влияние разных методов снижения веса на клинические проявления ОА, пришли к выводу, что в среднем снижение ИМТ на 1% определяет снижение выраженности индекса **WOMAC** (боль, скованность, нарушение функции) на 2%. Редукция веса на 25% ассоциируется с положительной динамикой уменьшения боли (оценка по **WOMAC**) на 50%. Эффективность снижения веса для контроля СМБ при ОА также показывает систематический обзор и метаанализ 7 исследований, проведенный **I.J.H. Chu** и соавт. [32]. Уменьшение массы тела на 5–10% позволяет снизить боль — размер эффекта 0,33 (95% ДИ 0,17; 0,48), инвалидность — размер эффекта 0,42 (95% ДИ 0,25; 0,59) и повысить качество жизни — размер эффекта 0,39 (95% ДИ 0,24; 0,54). Хорошим примером противоболевого эффекта программ для снижения веса при ОА может служить работа **S.P. Messier** и соавт. [33]. Это 18-месячное исследование результатов диеты и физических упражнений у 240 пациентов показало, что снижение веса >20% обеспечивало достоверно меньший уровень боли и нарушения функции по **WOMAC**, чем снижение веса лишь на 5%.

Роль контроля веса в программах комплексной терапии хронической неспецифической БНЧС не столь очевидна. Систематический обзор 11 исследований в этом направлении, проведенный **L.H. Chen** и соавт. [34], показал недостаточный уровень доказательств позитивного влияния похудения на интенсивность боли и нарушение функции при данной патологии.

С целью снижения веса используются различные подходы — диеты (низкоуглеводная, вегетарианская, средиземноморская и др.), лечебная физическая культура (ЛФК), психологические методы, направленные на нормализацию пищевого поведения, фармакотерапия и хирургиче-

ские вмешательства. Однако результаты при их использовании далеко не равнозначны.

Так, недавно **A. Shahid** и соавт. [35] представили сетевой метаанализ 13 исследований ($n=2800$), оценивающих результаты различных методов похудения при ОА. Было показано, что наилучший результат отмечался при использовании комбинации психологических методов, диеты и ЛФК (–11,2 (95% ДИ –16,0; –6,5) кг), затем психологических методов (–9,3 (95% ДИ –14,2; –4,5) кг), диеты (–4,9 (95% ДИ –6,9; –2,9) кг), диеты и ЛФК (–4,7 (95% ДИ –6,7; –2,7) кг). Существенно ниже был результат для средиземноморской диеты (–4,3; 95% ДИ –8,9; 0,3 кг), применения лираглутида (–4,0 (95% ДИ –9,1; 1,1) кг) и только ЛФК (–0,4 (95% ДИ –2,7; 1,9) кг).

Проблема достижения успеха при похудении больных с ОА наглядно показана в работе **M. Hall** и соавт. [36], представляющей систематический обзор и метаанализ серии из 19 и 9 соответствующих исследований. Согласно проведенным расчетам, применение только диеты не снижало боль: СРС –0,13 (95% ДИ –0,37; 0,10), а сочетание диеты и ЛФК обеспечивало умеренный эффект: СРС –0,37 (95% ДИ –0,69; –0,04).

Следует учесть, что добиться существенного снижения веса только за счет соблюдения диеты и ЛФК удастся далеко не всем пациентам. Очевидно, что эти методы требуют весьма серьезной мотивации и значительного изменения образа жизни. Некомплаентность, сознательный отказ от контроля калорийности пищи и от высокого уровня физической активности неизбежно приводит к быстрому рецидиву метаболических нарушений [37].

Конечно, существуют методы лечения ожирения, применение которых требует меньших усилий со стороны пациента. Это эндоскопические подходы (установка внутривентрикулярных баллонов, рукавная гастропластика), бариатрическая хирургия (рукавная резекция желудка, желудочное шунтирование по Ру) и применение фармакологических средств. Однако все эти методики не лишены серьезных недостатков [37].

Так, эндоскопические методы позволяют снизить ИМТ в среднем на 10–13% в течение 6 мес. Но каждый пятый пациент, перенесший эти процедуры, испытывает серьезные нежелательные явления (НЯ) — постоянную тошноту и рвоту, развитие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), язвы желудка и др. Бариатрические операции уменьшают вес на 25–30%, что было бы превосходным результатом, если бы у 1–10% пациентов после подобных хирургических вмешательств не возникали несостоятельность анастомозов и стеноз, у 11% — кровотечения, у 2–5% — ГПОД и язва желудка. Пациенты, перенесшие эндоскопические и хирургические операции для контроля веса, в дальнейшем требуют регулярного контроля гастроэнтеролога, нутритивной поддержки, постоянного приема антисекреторных препаратов и прокинетиков [38, 39].

Среди средств для фармакотерапии ожирения следует выделить метформин — противодиабетическое средство из группы бигуанидов, обладающее широким спектром полезных плейотропных эффектов, в том числе способностью регулировать аппетит, что помогает эффективному контролю массы тела. Метформин доступен и хорошо переносится, однако снижение веса при его длительном использовании в среднем составляет лишь 3–6% [40, 41]. Еще одним популярным средством для фармакологического контроля веса является орлистат, ингибитор панкреатической липа-

зы, действие которого связано с нарушением всасывания экзогенных жиров. Использование этого препарата позволяет в среднем снизить вес на 2,8—6,8%. Этот относительно скромный эффект сопровождается рядом неприятных НЯ, таких как диарея, стеаторея, метеоризм, недержание кала, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (у 20—25% пациентов) [42, 43].

Семаглутид

Настоящим прорывом в фармакотерапии ожирения стала разработка нового класса противодиабетических средств — агонистов глюкагоноподобного пептида (ГПП)-1. ГПП относится к инкретинам — гормонам, стимулирующим синтез инсулина и снижающим уровень гликемии. ГПП вырабатывается эндокринными L-клетками тощей и подвздошной кишки в ответ на поступление пищи. Его способность усиливать выработку инсулина реализуется путем связывания с рецепторами **GLP-1R** β -клеток поджелудочной железы. ГПП является антагонистом глюкагона и устраняет биологические эффекты, вызванные последним, в частности снижает перистальтику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), замедляет опорожнение желудка и всасывание продуктов переваривания пищи [44, 45].

Семаглутид (СГТ) — синтетический аналог ГПП-1, их формула идентична на 94%. Модификация молекулы ГПП-1 позволила добиться более высокой биодоступности и устойчивой фармакодинамики лекарственного препарата. Являясь агонистом рецепторов ГПП-1, СГТ реализует многие полезные эффекты этого гормона, в частности повышает концентрацию инсулина в крови, снижает аппетит, подавляет глюконеолиз и глюконеогенез. Кроме этого, СГТ оказывает нейропротективное действие, улучшает работу мышц (в том числе сердца, демонстрируя позитивный инотропный эффект), нормализует функцию эндотелия и снижает артериальное давление [44, 45].

Основной метод применения СГТ — подкожное (п/к) введение, эта лекарственная форма демонстрирует наибольший терапевтический потенциал. Серия клинических исследований, соответствующие метаанализы и быстро накапливающийся опыт использования препарата в реальной клинической практике подтвердили его высокую эффективность как противодиабетического средства. Но при этом помимо контроля гликемии, снижения уровня Hb_{A1c} и симптомов СД 2-го типа СГТ оказался весьма эффективным препаратом для снижения веса [44, 45].

Для подтверждения этого эффекта была проведена масштабная серия исследований под акронимом **STEP (Sema-glutide Treatment Effect in People with Obesity)**. В целом СГТ вполне успешно решал задачу по снижению веса пациентов, независимо от наличия или отсутствия СД 2-го типа. Так, **G. Dorneles** и соавт. [46] провели метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) п/к применения СГТ, суммарно включающих 22 155 пациентов с ожирением. Средний уровень снижения веса составил 11,58 (95% ДИ 9,90; 13,25) кг; вероятность снижения веса более 10% (ОШ) составила 4,54 (95% ДИ 3,45; 5,98). При этом число серьезных НЯ не отличалось от такового при использовании плацебо: ОР 1,07 (95% ДИ 0,70; 1,62). Правда, общее число ЖКТ-осложнений на фоне активной терапии оказалось существенно выше — ОР 3,26 (95% ДИ

1,99; 5,34), как и число отмен из-за непереносимости — ОР 2,03 (95% ДИ 1,87; 2,20).

Большой интерес представляет работа **A. Moiz** и соавт. [47], которые провели метаанализ 4 РКИ ($n=3087$), в которых СГТ использовался для лечения ожирения у пациентов, не имевших СД 2-го типа. В среднем за период наблюдения (68 нед) вес пациентов на фоне активной терапии снизился на 12,3 (95% ДИ 11,0; 13,6) кг. Снижение веса >20% от исходного уровня отмечалось у 33,4% пациентов в группах СГТ и лишь на 2,2% в группах плацебо ($p<0,000$).

В качестве примера можно привести РКИ **STEP 3**, в ходе которого проводилось сравнение эффекта СГТ 2,4 мг/нед и плацебо в виде п/к инъекций у 611 больных СД 2-го типа с ИМТ >30 кг/м² (в среднем 38 кг/м²). Через 68 нед средний вес пациентов снизился на 16,0% и 5,7% ($p<0,0001$), число пациентов со снижением веса не менее 10% составило 75,3% и 27,0% соответственно ($p<0,0001$) [48].

Очень важно, что применение СГТ существенно снижает риск развития коморбидной кардиоваскулярной патологии. Так, метаанализ 19 РКИ ($n=24\,084$), проведенный **A.S. Cleto** и соавт. [49], показал, что лечение СГТ определяло снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 76%, нефатального инфаркта на 24%, инсульта на 35%, летальных исходов из-за заболевания ССС на 17%.

Преимущества СГТ четко обозначены **Q. Shi** и соавт. [42] в систематическом обзоре и метаанализе 32 исследований фармакологических средств для похудения ($n=48\,209$), опубликованном в 2024 г. в журнале **Lancet**. В данной работе СГТ признан наиболее эффективным средством для снижения веса с профилем безопасности, не отличающимся от других лекарственных препаратов, использующихся с этой целью.

В настоящее время в нашей стране появились качественные дженерики СГТ, что позволяет полностью обеспечить российских пациентов этим важным препаратом в непростых условиях санкционного давления. Так, для лечения СД 2-го типа предложен препарат «Квинсента» (шприц-ручка для п/к введения СГТ в дозе 2,4 мг/нед), для борьбы с ожирением — препарат «Велгия». Последний для удобного вхождения в процесс контроля веса представлен в 5 дозировках для п/к введения: 0,25 мг, 0,5 мг, 1,0 мг, 1,7 мг и 2,4 мг в неделю. Ступенчатая терапия предполагает повышение дозы каждые 4 нед с выходом на полную лечебную дозу к 17 нед.

Влияние семаглутида на боль при остеоартрите

Доказанная эффективность СГТ для лечения ожирения привлекла большой интерес к применению этого препарата для комплексной терапии пациентов с ОА. Появившиеся теоретические данные позволяют говорить о том, что лечебный потенциал СГТ при этом заболевании может быть связан не только со снижением массы тела и уменьшением объема жировой ткани, но и с опосредованным действием на механизмы воспаления и ноцицепции. Так, для СГТ показаны такие эффекты, как подавление активности **MMP-1**, **MMP-3**, **MMP-13**, **ADAMTS-4**, **ADAMTS-5**, каспазы-3; снижение синтеза ИЛ-1, ИЛ-6 ФНО- α , моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), **iNOS** и циклооксигеназы (ЦОГ)-2, блокада ВСП **NF- κ B** и **p-1 α B α** , повышение синтеза коллагена 2-го типа и агрекана [50, 51]. Рецепто-

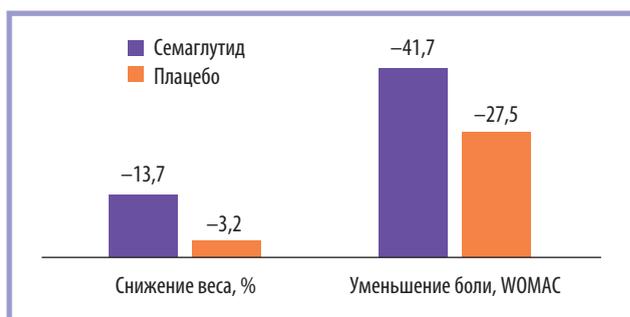


Рис. 1. Сравнение эффективности семаглутида 2,4 мг/нед и плацебо (п/к инъекции) у 407 пациентов с остеоартритом и ожирением. Адаптировано по данным исследования STEP 9, наблюдение 68 нед [53].

Fig. 1. Comparison of effectiveness of semaglutide at a dose of 2,4 mg/day and placebo (s/c injections) in 407 patients with osteoarthritis and obesity.

Adapted according to the data of the STEP 9 study, 68 weeks of observation) [53].

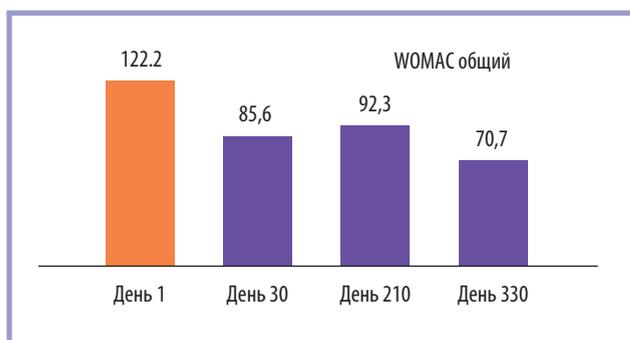


Рис. 2. Эффективность препарата «Амбене Био» у 118 пациентов с остеоартритом.

Адаптировано по данным исследования «Колибри», наблюдение 12 мес) [56].

Fig. 2. Effectiveness of Ambene®BIO drug in 118 patients with OA.

Adapted according to the data of the COLIBRI study, 12 months of observation) [56].

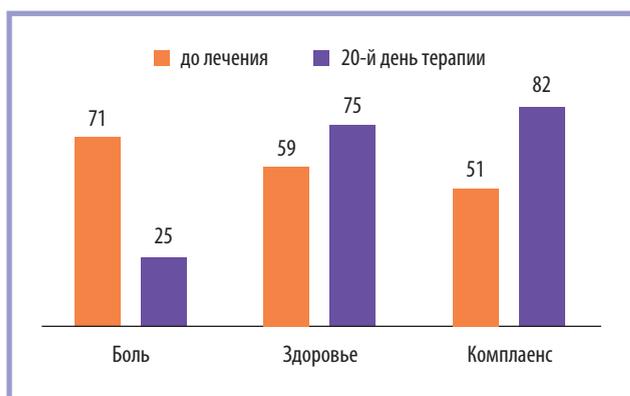


Рис. 3. Эффективность препарата «Амбене Био» у 30 пациентов с остеоартритом.

Адаптировано по данным исследования О.А. Каплунова и К.О. Каплунова, период наблюдения 20 дней [57].

Fig. 3. Effectiveness of Ambene®BIO drug in 30 patients with OA.

Adapted according to the data of the study by Kaplunov O.A. et. al., observation period — 20 days [57].

ры ГПП-1 обнаружены на глиальных клетках — их активация способна влиять на активацию глиального окружения нейронов (асептическое нейрональное воспаление), один из ведущих механизмов формирования дисфункции ноцицептивной системы. Показано, что применение СГТ способно подавлять выработку астроцитами и резидентными макрофагами провоспалительных цитокинов и медиаторов, что может оказывать благоприятное влияние на ноципластические процессы [52].

Способность СГТ уменьшать выраженность основных проявлений ОА была подтверждена в РКИ STEP 9. В ходе этой работы сравнивалось действие СГТ в дозе 2,4 мг/нед и плацебо (п/к инъекции) у 407 больных ОА с ИМТ >30 кг/м² (в среднем 40,3 кг/м²). Через 68 нед динамика веса и выраженности боли оказались достоверно выше в группе активной терапии (рис. 1). Кроме этого, у пациентов на фоне терапии СГТ в сравнении с плацебо отмечалась более значимая динамика показателей качества жизни по SF-36: 12,0 пункта vs 6,5 пункта ($p < 0,001$). Число НЯ в группах СГТ и плацебо достоверно не различалось — доля отмен терапии из-за осложнений (преимущественно в области ЖКТ) составила 6,7% и 3,0% соответственно [53].

В настоящее время появились первые данные, подтверждающие способность агонистов ГПП-1 замедлять прогрессирование ОА. Это демонстрирует работа ученых из Южной Кореи C.-P. Lin и соавт. [54], представивших 5-летнее когортное наблюдение 35 762 пациентов с СД 2-го типа. У пациентов, получавших агонисты ГПП-1, риск эндопротезирования коленного сустава был снижен на 15%: ОШ 0,852 (95% ДИ 0,784; 0,930) ($p < 0,001$).

Таким образом, СГТ может обеспечивать существенное улучшение состояния пациентов с ОА за счет устранения ожирения. Однако эффект этого препарата развивается не сразу — снижение веса до приемлемых значений требует длительного времени (как минимум 3—6 мес). Поэтому комплексная терапия пациентов с ОА и ожирением должна включать препараты, которые будут обеспечивать более быстрый клинический результат. Принципиально важно, чтобы эти препараты обладали хорошим профилем безопасности — с учетом того факта, что большинство пациентов с метаболическим фенотипом ОА имеют серьезный коморбидный фон.

Возможности комбинированной терапии остеоартрита

Популярным средством, позволяющим контролировать основные симптомы ОА, являются медленнодействующие симптоматические средства (МДСС, SYSADOA), такие как экстракт мелкой морской рыбы «Амбене Био». Этот препарат представляет собой комплекс полипептидов с молекулярной массой 300—600 Да (цитомедины), мукополисахаридов (хондроитина сульфат), аминокислот, ионов натрия, калия, магния, железа, меди, цинка и предназначен для курсового инъекционного применения — внутримышечного (в/м) и внутрисуставного (в/с) [55].

Подтверждением эффективности этого препарата стало неинтервенционное исследование «Колибри», в ходе которого 118 больных ОА прошли два повторных курса терапии препаратом «Амбене Био» (по 1 мл в/м №20) в течение года. Препарат обеспечивал быстрое улучшение: уже после первого лечебного курса интенсивность боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) снизилась с 64,7 мм до 41,7 мм

(на 35%). Повторный курс обеспечил нарастание общего эффекта терапии в течение 12 мес наблюдения (рис. 2). Очень важно, что на фоне лечения препаратом «Амбене Био» не было зафиксировано случаев серьезных НЯ, потребовавших прерывания лечения [56].

К схожим выводам об эффективности и безопасности применения препарата «Амбене Био» пришли авторы проспективного неинтервенционного исследования комплексной терапии амбулаторных пациентов ($n=30$) с выраженными стадиями идиопатического ОА крупных суставов I–3-й степени. В ходе исследования препарат «Амбене Био» (по 2 мл в/м через день №10) назначался совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Авторы исследования отметили, что диапазон наступления терапевтического эффекта отмечался с 12-го по 16-й день от начала лечения, что выражалось в снижении болевого синдрома по ВАШ с уровня $71,4 \pm 9,9$ мм до $24,9 \pm 7,3$ мм к концу терапии ($p < 0,005$) (рис. 3). Также важно отметить, что у 96% пациентов удалось снизить потребность в НПВП [57].

Ряд клинических исследований также показали хорошие результаты при использовании препарата «Амбене Био» при неспецифической БНЧС [58–61].

Совместное применение «Амбене Био» и «Велгия» может стать одним из перспективных направлений комплексного лечения пациентов с метаболическим фенотипом ОА. При данной патологии первый препарат будет обеспечивать быстрое уменьшение основных симптомов болезни. Его принципиальным достоинством здесь будет низкий риск

системных осложнений и возможность применения у лиц с коморбидными заболеваниями ССС. Снижение веса, достигнутое на фоне длительного применения СГТ, будет поддерживать и усиливать эффект, достигнутый после курса препарата «Амбене Био», тем самым обеспечивая не только стойкий симптоматический, но также, вероятно, патогенетический эффект, замедляя прогрессирование болезни. Конечно, для подтверждения этой гипотезы требуются специальные клинические и наблюдательные исследования.

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется ПАО «ПРОМОМЭД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of interest statement

The article is sponsored by PROMOMED. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(3):247–265. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
3. Shetty A, Delanerolle G, Cavalini H, Deng C, Yang X, Boyd A, Fernandez T, Phiri P, Bhaskar A, Shi JQ. A systematic review and network meta-analysis of pharmaceutical interventions used to manage chronic pain. *Sci Rep*. 2024 Jan 18;14(1):1621. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49761-3>
4. Rometsch C, Martin A, Junne F, Cosci F. Chronic pain in European adult populations: a systematic review of prevalence and associated clinical features. *Pain*. 2025 Apr 01;166(4):719–731. Epub 2024 Oct 08. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003406>
5. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, Stegeman AE, Fikru B, Bawa WA, Knell ME. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Sept; 20(9):92192–8. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2014.20.9.921>
6. Kloppenburg M, Namane M, Cicuttini F. Osteoarthritis. *Lancet*. 2025 Jan 04;405(10472):71–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02322-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02322-5)
7. Chen S, Chen M, Wu X, Lin S, Tao C, Cao H, Shao Z, Xiao G. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat*. 2021 Sept 10;32:49–58. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2021.07.005>
8. Lucas J, van Doorn P, Hegedus E, Lewis J, van der Windt D. A systematic review of the global prevalence and incidence of shoulder pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Dec 8;23(1):1073. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05973-8>
9. Long H, Liu Q, Yin H, Wang K, Diao N, Zhang Y, Lin J, Guo A. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022 July;74(7):1172–1183. Epub 2022 June 02. <https://doi.org/10.1002/art.42089>
10. Kahere M, Hlongwa M, Ginindza TG. A Scoping Review on the Epidemiology of Chronic Low Back Pain among Adults in Sub-Saharan Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 3;19(5):2964. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052964>
11. Castro-Dominguez F, Tibesku C, McAlindon T, Freitas R, Ivanavicius S, Kandaswamy P, Sears A, Latourte A. Literature Review to Understand the Burden and Current Non-surgical Management of Moderate-Severe Pain Associated with Knee Osteoarthritis. *Rheumatol Ther*. 2024 Dec;11(6):1457–1499. <https://doi.org/10.1007/s40744-024-00720-y>
12. Nicol V, Verdaguer C, Daste C, Bissierix H, Lapeyre É, Lefèvre-Colau MM, Rannou F, Rören A, Facione J, Nguyen C. Chronic Low Back Pain: A Narrative Review of Recent International Guidelines for Diagnosis and Conservative Treatment. *J Clin Med*. 2023 Feb 20;12(4):1685. <https://doi.org/10.3390/jcm12041685>
13. Ibrahim M, Ba-Essa EM, Alvarez JA, Baker J, Bruni V, Cahn A, et al. Obesity and its management in primary care setting. *J Diabetes Complications*. 2025 July;39(7):109045. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2025.109045>
14. World Population Review. *Obesity Rates by Country 2025*. <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/obesity-rates-by-country>
15. Zhang Q, Zhao YX, Li LF, Fan QQ, Huang BB, Du HZ, Li C, Li W. Metabolism-Related Adipokines and Metabolic Diseases: Their Role in Osteoarthritis. *J Inflamm Res*. 2025 Jan 25;18:1207–1233. <https://doi.org/10.2147/JIR.S499835>

16. Economou A, Mallia I, Fioravanti A, Gentileschi S, Nacci F, Bellando Randone S, Lepri G, Guiducci S. The Role of Adipokines between Genders in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct 09;25(19):10865. <https://doi.org/10.3390/ijms251910865>
17. Walsh TP, Arnold JB, Evans AM, Yaxley A, Damarell RA, Shanahan EM. The association between body fat and musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 July 18;19(1):233. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2137-0>
18. Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2015 Dec 11;5(12):e007568. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007568>
19. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Apr;23(4):507-515. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.019>
20. Solanki P, Hussain SM, Abidi J, Cheng J, Fairley JL, Page MJ, Cicuttini FM, Wluka AE. Association between weight gain and knee osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Mar;31(3):300-316. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36511280. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.10.023>
21. Tanamas SK, Wluka AE, Davies-Tuck M, Wang Y, Strauss BJ, Proietto J, Dixon JB, Jones G, Forbes A, Cicuttini FM. Association of weight gain with incident knee pain, stiffness, and functional difficulties: a longitudinal study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):34-43. PMID: 22674832. <https://doi.org/10.1002/acr.21745>
22. Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Шарарова Е.П., Савушкина Н.М., Михайлов К.М., Раскина Т.А., Виноградова И.Б., Оттева Э.Н., Зонова Е.В., Аношенкова О.Н., Лила А.М. Влияние сахарного диабета 2-го типа на клинические проявления остеоартрита. *Современная ревматология*. 2024;18(4):51-58. Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Strebkova EA, Shararova EP, Savushkina NM, Mikhailov KM, Raskina TA, Vinogradova IB, Otteva EN, Zonova EV, Anoshenkova ON, Lila AM. The influence of type 2 diabetes mellitus on clinical manifestations of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):51-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-4-51-58>
23. Liechti M, Menegon M, Schurz AP, Taeymans J, Baur H, Clijsen R, Malfliet A, Lutz N. Association between pain intensity and body composition in adults with chronic non-specific low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2025 Apr;26(4):e13875. <https://doi.org/10.1111/obr.13875>
24. Llombart-Blanco R, Mariscal G, Barrios C, de la Rubia Ortí JE, Llombart-Ais R. Effects of obesity on function, pain, and complications after rotator cuff repair: An updated systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2025 Apr 28;S1871-403X(25)00064-X. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2025.04.010>
25. Moon JL, Moon KM, Carlisle DM. Obesity-Related Foot Pain: Diagnosis and Surgical Planning. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019 Jan;36(1):141-151. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2018.08.008>
26. Walsh TP, Butterworth PA, Urquhart DM, Cicuttini FM, Landorf KB, Wluka AE, Michael Shanahan E, Menz HB. Increase in body weight over a two-year period is associated with an increase in midfoot pressure and foot pain. *J Foot Ankle Res*. 2017 July 25;10:31. <https://doi.org/10.1186/s13047-017-0214-5>
27. Butterworth PA, Landorf KB, Smith SE, Menz HB. The association between body mass index and musculoskeletal foot disorders: a systematic review. *Obes Rev*. 2012 July;13(7):630-642. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.00996.x>
28. Encalada S, Atchison JW, Prideaux CC, Narouze S, Mosquera-Moscoso J, de Mendonca LFP, Hallo-Carrasco A, Prokop L, Hunt C. The association between chronic pain and metabolic syndrome: A scoping review. *PMR*. 2025 Mar 15. <https://doi.org/10.1002/pmrj.13361>
29. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018 Apr 01;3(4):280-287. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0022>
30. Sattar N, Sattar LJ, McInnes IB, Siebert S, Ferguson LD. Obesity substantially impacts rheumatic and musculoskeletal diseases: time to act. *Ann Rheum Dis*. 2025 Mar 15;S0003-4967(25)00241-9. <https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.02.013>
31. Panunzi S, Maltese S, De Gaetano A, Capristo E, Bornstein SR, Mingrone G. Comparative efficacy of different weight loss treatments on knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Obes Rev*. 2021 Aug;22(8):e13230. <https://doi.org/10.1111/obr.12320>
32. Chu IJH, Lim AYT, Ng CLW. Effects of meaningful weight loss beyond symptomatic relief in adults with knee osteoarthritis and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2018 Nov;19(11):1597-1607. <https://doi.org/10.1111/obr.12726>
33. Messier SP, Resnik AE, Beavers DP, Mihalko SL, Miller GD, Nicklas BJ, deVita P, Hunter DJ, Lyles MF, Eckstein F, Guermazi A, Loeser RF. Intentional Weight Loss in Overweight and Obese Patients With Knee Osteoarthritis: Is More Better? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Nov;70(11):1569-1575. <https://doi.org/10.1002/acr.23608>
34. Chen LH, Weber K, Mehrabkhani S, Baskaran S, Abbas T, Macedo LG. The effectiveness of weight loss programs for low back pain: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 May 23;23(1):488. PMID: 35606809; PMCID: PMC9125929. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05391-w>
35. Shahid A, Thirumaran AJ, Christensen R, Venkatesha V, Henriksen M, Bowden JL, Hunter DJ. Comparison of weight loss interventions in overweight and obese adults with knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2025 Apr;33(4):518-529. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2024.08.012>
36. Hall M, Castelein B, Wittoek R, Calders P, Van Ginckel A. Diet-induced weight loss alone or combined with exercise in overweight or obese people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr;48(5):765-777. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.005>
37. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity Management in Adults: A Review. *JAMA*. 2023 Nov 28;330(20):2000-2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19897>
38. Qureshi H, Saeed N, Jovani M. Updates in Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies. *J Clin Med*. 2023 Jan 31;12(3):1126. <https://doi.org/10.3390/jcm12031126>
39. Lim R, Beekley A, Johnson DC, Davis KA. Early and late complications of bariatric operation. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2018 Oct 09;3(1):e000219. PMID: 30402562; PMCID: PMC6203132. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2018-000219>
40. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2019 June;8(2):156-164. PMID: 30874963; PMCID: PMC6520185. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>
41. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, Knowler WC, Dabelea D, Boyko EJ, Pi-Sunyer X, Kalyani RR, Franks PW, Srikanthan P, Gadde KM; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med*. 2019 May 21;170(10):682-690. Epub 2019 Apr 23. <https://doi.org/10.7326/M18-1605>
42. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, Chen Z, Xu S, Shen Y, Ge L, Sun F, Li L, Yu J, Nong K, Zou X, Zhu S, Wang C, Zhang S, Qiao Z, Jian Z, Li Y, Zhang X, Chen K, Qu F, Wu Y, He Y, Tian H, Li S. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2024 Apr 06;403(10434):e21-e31. PMID: 38582569. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00351-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00351-9)
43. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, Harindhanavudhi T, Sultan S, Singh S, Davitkov P; AGA Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology*. 2022 Nov;163(5):1198-1225. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36273831. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.045>
44. Salvador R, Moutinho CG, Sousa C, Vinha AF, Carvalho M, Matos C. Semaglutide as a GLP-1 Agonist: A Breakthrough in Obesity Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025 Mar 12;18(3):399. <https://doi.org/10.3390/ph18030399>
45. Yang XD, Yang YY. Clinical Pharmacokinetics of Semaglutide: A Systematic Review. *Drug Des Devel Ther*. 2024 June 25;18:2555-2570. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S470826>
46. Dorneles G, Algeri E, Lauterbach G, Pereira M, Fernandes B. Efficacy and Safety of Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide in Overweight or Obese Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2024 June;132(6):316-327. <https://doi.org/10.1055/a-2303-8558>

47. Moiz A, Levett JY, Filion KB, Peri K, Reynier P, Eisenberg MJ. Long-Term Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for Weight Loss in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol.* 2024 July 01;222:121-130. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.04.041>
48. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 13;325(14):1403-1413. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831>
49. Cleto AS, Schirio JM, Beltrame M, Gomes VHO, Acras IH, Neiverth GS, Silva BB, Juliatio BMS, Machozeki J, Martins CM. Semaglutide effects on safety and cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2025 Jan;49(1):21-30. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01646-9>
50. Cheng J, Solomon T, Estee M, Cicuttini FM, Lim YZ. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in osteoarthritis: A systematic review of pre-clinical and human studies. *Osteoarthr Cartil Open.* 2025 Jan 28;7(1):100567. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2025.100567>
51. Ryan M, Megyeri S, Nuffer W, Trujillo JM. The potential role of GLP-1 receptor agonists in osteoarthritis. *Pharmacotherapy.* 2025 Mar;45(3):177-186. <https://doi.org/10.1002/phar.70005>
52. He Y, Xu B, Zhang M, Chen D, Wu S, Gao J, Liu Y, Zhang Z, Kuang J, Fang Q. Advances in GLP-1 receptor agonists for pain treatment and their future potential. *J Headache Pain.* 2025 Feb 27;26(1):46. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-01979-4>
53. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjelmæth J, Hoffmann Morville T, Koroleva A, Skov Neergaard J, Vélez Sánchez P, Wharton S, Wizert A, Kristensen LE; STEP 9 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2024 Oct 31;391(17):1573-1583. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403664>
54. Lin C-P, Chung C-H, Lu C-H, Su S-C, Kuo F-C, Liu J-S, Li P-F, Huang C-L, Ho L-J, Chen K-C, Chang C-Y, Lin M-S, Liu Y-C, Cheng A-C, Lin H-H, Kuo S-W, Lee C-H, Hsieh C-H, Hung Y-J, Liu H-Y, Guo L-Y, Chien W-C. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists therapy to attenuate the risk of knee osteoarthritis and total knee replacement in type 2 diabetes mellitus: A nation-wide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2025 Feb 7;104(6):e41243. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000041243>
55. Денисов Л.Н., Платова А.И., Меншикова И.В., Лиля А.М. Остеоартрит — аспекты фармакотерапии. *Современная ревматология.* 2018; 12(2):97-102. Denisov LN, Platova AI, Menshikova IV, Lila AM. Osteoarthritis: aspects of pharmacotherapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):97-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-97-102>
56. Феклистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г., Сухинина А.В., Андрианова И.А., Меньшикова И.В., Сорочкая В.Н., Зоткин Е.Г. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колibri» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(3):126-132. Feklistov AY, Vorobyeva LD, Alekseeva OG, Sukhinina AV, Andrianova IA, Menshikova IV, Sorotskaya VN, Zotkin EG. Results of a non-interventional clinical trial of Kolibri to evaluate the efficacy and safety of AM-BENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization. *Russian Medical Journal. Medical Review.* 2022;6(3):126-132. (In Russ). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132>
57. Каплунов О.А., Каплунов К.О. Современные возможности консервативной терапии остеоартрита крупных суставов. *Фармакология & Фармакотерапия.* 2023;(1):77-73. Kaplunov OA, Kaplunov KO. Modern possibilities of conservative therapy of osteoarthritis of large joints. *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2023;(1):70-73. (In Russ). https://doi.org/10.46393/27132129_2023_1_70
58. Шутеева ТВ. Роль структурно-модифицирующих препаратов в лечении боли в спине. *Терапевтический архив.* 2023;95(8):648-651. Shuteeva TV. The role of structure-modifying agents in the treatment of back pain. *Terapevticheskij arkhiv.* 2023;95(8):648-651. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202315>
59. Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н. Современные возможности терапии неспецифической боли в нижней части спины. *Клиницист.* 2023;17(3):58-66. Khaibullina DKh, Maksimov YuN. Modern possibilities of therapy of nonspecific pain in the lower back. *Klinitsist = Clinician.* 2023;17(3):58-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K692>
60. Комаров А.Н. Комплексный подход в коррекции болевого синдрома и нарушений функции поясничного отдела позвоночника у пациентов с хронической формой спондилоартроза в стадии обострения. *Фарматека.* 2022;29(3):58-66. Komarov AN. An integrated approach to the correction of pain syndrome and lumbar spine dysfunction in patients with chronic spondylarthrosis in the exacerbation phase. *Farmateka.* 2022;29(3):58-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.58-66>
61. Данилов Ан.Б., Шугурова И.М. Роль инъекционного хондропротектора комплексного действия в терапии хронической неспецифической боли в спине по результатам открытого проспективного многоцентрового исследования. *Manage Pain.* 2024;4:50-57. Danilov AnB, Shugurova IM. Rol' in'ektsionnogo khondroprotektora kompleksnogo dejstviya v terapii khronicheskoy nespecificheskoj boli v spine po rezul'tatam otkrytogo prospektivnogo mnogotsentrovogo issledovaniya. *Manage Pain.* 2024;4:50-57. (In Russ.).

Поступила 20.07.2025

Received 20.07.2025

Принята к печати 01.08.2025

Accepted 01.08.2025

Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС): патофизиологические аспекты

© А.В. СЕРТАКОВА^{1,2}, Е.А. ГАЛАШИНА¹, Г.А. АФАНАСЬЕВА¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
²Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Представить современный обзор загадочной природы комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС), заложить основы для дальнейшего изучения его сложности и для достижения понимания патофизиологических механизмов возникновения и методов лечения этого изнурительного состояния.

Материал и методы. Осуществлен поиск публикаций по базам eLibrary, PubMed, Springer, CyberLeninka за последние 5—8 лет. В обзоре представлены современные сведения о многообразных патофизиологических механизмах КРБС: нейронных, воспалительных, сосудистых, иммунных аспектах, а также независимых триггерах. Критерии включения: предпочтение отдавалось различным обзорам литературы, в том числе системным. Источники старше 5 лет использовались в прикладном историческом аспекте или если имели значимый экспериментальный результат.

Результаты и обсуждение. В статье изложены такие аспекты развития КРБС, как генетическая предрасположенность, травма, микроциркуляторные расстройства, возникновение автономной дисфункции, воспаление, оксидативный стресс и патология аутоиммунитета.

Заключение. Патология характеризуется межиндивидуальной гетерогенностью и даже внутриндивидуальной вариабельностью с течением времени патологического процесса. Таким образом, как генетическая предрасположенность, так и влияние окружающей среды способствуют развитию КРБС, и у пациентов выявляются изменения в периферической и центральной нервной системе. Воспаление и нейроиммунные взаимодействия играют решающую роль в развитии КРБС. Аутоиммунные механизмы включают IgG-опосредованное нейровоспаление и IgM-опосредованное усиление ноцицепции.

Ключевые слова: комплексный регионарный болевой синдром, синдром Зудека, альгодистрофия, рефлекторная симпатическая дистрофия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сертакова А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4375-0405>

Галашина Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6209-9120>

Афанасьева Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5221-804X>

Автор, ответственный за переписку: Сертакова Анастасия Владимировна — e-mail: anastasiya-sertakova@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сертакова А.В., Галашина Е.А., Афанасьева Г.А. Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС): патофизиологические аспекты. *Российский журнал боли.* 2025;23(3):74–84. <https://doi.org/10.17116/pain20252303174>

Complex regional pain syndrome (CRPS): pathophysiological aspects

© A.V. SERTAKOVA^{1,2}, E.A. GALASHINA¹, G.A. AFANASIEVA¹

¹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

²Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of the Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

ABSTRACT

Objective. To analyze modern data on CRPS, its complexities and pathophysiological mechanisms, as well as treatment of this debilitating illness.

Material and methods. The eLibrary, PubMed, Springer, Cyberleninka databases were screened over the last 5—8 years. The review presents modern information on diverse pathophysiological mechanisms of CRPS (neural, inflammatory, vascular, immune aspects, as well as independent triggers). Various reviews, including systemic ones were preferable. Studies published more than 5 years ago were used in historical aspect or in case of description of important experimental results.

Results. The article describes such aspects of CRPS as genetic predisposition, trauma, microcirculatory disorders, impaired autonomic dysfunction, inflammation, oxidative stress and autoimmune pathology.

Conclusion. CRPS is characterized by inter-individual heterogeneity and even intra-individual variability. Thus, both genetic predisposition and environmental influences contribute to CRPS, and patients have changes in peripheral and central nervous system.

Inflammation and neuroimmune interactions are essential in CRPS. Autoimmune mechanisms include IgG-mediated neuroinflammation and IgM-mediated enhancement of nociception.

Keywords: *complex regional pain syndrome, Sudeck's syndrome, algodystrophy, reflex sympathetic dystrophy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sertakova A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4375-0405>

Galashina E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6209-9120>

Afanaseva G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5221-804X>

Corresponding authors: Sertakova A.V. — e-mail: anastasiya-sertakova@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sertakova AV, Galashina EA, Afanasieva GA. Complex regional pain syndrome (CRPS): pathophysiological aspects. *Russian Journal of Pain.* 2025;23(3):74–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252303174>

Введение

Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) является длительным патологическим состоянием, сопровождающимся изнурительной хронической болью со склонностью к трансформации ее в нейропатическую боль [1, 2]. В настоящее время КРБС представляет собой замкнутый круг, ставящий в тупик как врачей, так и пациентов из-за своих уникальных черт. КРБС характеризуется персонализированным сочетанием сложных симптомов и плохо исследованных патофизиологических механизмов [1, 3].

Главной его чертой является непропорциональность сильного болевого синдрома полученной незначительной травме при постепенном развитии вегетативных, сенсорных, моторных и судомоторных расстройств, затрудняющих диагностику и лечение [4, 5]. Имея первичный локальный характер, КРБС постепенно приобретает генерализованность.

В клинической практике КРБС — это форма спонтанной или вызванной стимулом хронической боли, которая чаще всего поражает одну конечность (руку, ногу, кисть, ступню), как правило, после травмы и длится более шести месяцев [5–7]. Заболевание проявляется двумя основными типами: это I тип, возникающий без заметного повреждения нерва, и II тип, возникающий после явного повреждения нерва. Недавние исследования начали раскрывать многогранную природу этого заболевания, подчеркивая аутоиммунные механизмы и нейроиммунные взаимодействия [4–8].

Цель исследования — представить современный обзор загадочной природы комплексного регионарного болевого синдрома, заложить основы для дальнейшего изучения его сложностей и для достижения понимания патофизиологических механизмов возникновения и методов лечения этого изнурительного состояния.

Материал и методы

Осуществлен поиск публикаций по базам eLibrary, PubMed, Springer, CyberLeninka за последние 5–8 лет. К примеру, в базе PubMed за весь период 1956–2024 гг. набралось лишь 2000 публикаций, преимущественно кратких сообщений. Использовали ключевые слова: «комплексный регионарный болевой синдром», «синдром Зудека», «альгодистрофия», «рефлекторная симпатическая дистрофия». Предпочтение отдавалось различным обзорам литературы,

в том числе системным. Источники старше 5 лет использовались в прикладном историческом аспекте или если имели значимый экспериментальный результат.

Результаты и обсуждение

Исторические аспекты

Исторически известны следующие синонимы КРБС, описанные разными учеными и врачами: атрофия Зудека (или дистрофия), алгоневродистрофия, альгодистрофия, рефлекторная невровазкулярная дистрофия и рефлекторная симпатическая дистрофия, каузалгия. Ранее и в настоящее время считается, что КРБС возникает в результате дисфункции центральной и периферической нервной системы [9, 10].

Первопроходцем в описании КРБС считается Амбруаз Парэ, который, будучи персональным врачом французского монарха Карла IX, в 1557 г. описал развитие у своего суверена выраженного персистирующего болевого синдрома и контрактуру кисти после кровопускания. А. Парэ указывал, что и раньше встречался с данной симптоматикой у раненых солдат [11]. Примерно через 200 лет J. Hunter представил пациента с мышечной атрофией после травмы конечности, причем наибольшие изменения наблюдались на отдаленном расстоянии от травматического очага [10]. Первое детальное описание симптоматики КРБС принадлежит английскому хирургу A. Denmark, который в 1813 г. выполнил вынужденную ампутацию руки у пациента, страдавшего от сильных болей и гипотрофии конечности после перенесенного осколочного ранения [12]. В 1855 г. русский хирург Н.И. Пирогов описал феномен жгучих, невыносимых болей, гиперестезии, вегетативных и трофических расстройств у пациентов после легких ранений, назвав его «посттравматической гиперестезией» [13, 14].

Спустя 10 лет американский хирург Митчелл ввел термин «каузалгия» для обозначения этого заболевания в 1872 г. [15]. После этого, в 1900 г., немецкий хирург Пауль Зудек представил доклад на 29-м конгрессе Немецкого хирургического общества «Острая воспалительная атрофия костей», описывающий особый тип атрофии костей [16]. В следующем году его ученик назвал это патологическое явление атрофией Зудека [16, 17].

В последующие десятилетия различные хирурги и терапевты осознавали роль симпатической активности и симпа-

тэктомия при нескольких хронических болевых синдромах [18—20]. В 1953 г. Джон Боника опубликовал книгу «Управление болью» (*The Management of Pain*) и предложил проводить диагностику рефлекторной симпатической дистрофии (РСД) [15], а позже, в 1973 г., основал первое научное общество, посвященное исключительно изучению боли (Международную ассоциацию по изучению боли — *IASP*) [15]. Дж. Боника переименовал это заболевание в «комплексный регионарный болевой синдром» во время конференции *IASP* в Орlando в 1993 г., чтобы подчеркнуть, что преобладающим аспектом данного заболевания является локализация боли в определенной анатомической области [9].

Патофизиология КРБС до конца не изучена, однако недавно было установлено, что КРБС вызывается многофакторным процессом, который включает как периферическая, так и центральная нервная система [1—4].

Патофизиологические аспекты

Генетические аспекты возникновения КРБС

Ряд исследований продемонстрировали, что существует тесная прямая взаимосвязь между КРБС и активацией генов воспаления [21—23]. Некоторые ученые выявили связь между возникновением патологии и аллелями генов *HLA-A29.1*, *MMP9*, *ANPEP*, *HDC*, *G-CSF3R* и *STAT3* [21—23].

Кроме того, у людей с диагностированным синдромом идентифицированы в общей сложности 37 генов с дифференциальной экспрессией (*DEG*), тридцать три из которых были активированы, а четыре — снижены. После проведения молекулярно-функционального анализа (*MF*) было обнаружено, что *DEG* в первую очередь играют роль в связывании пептидных антигенов, интегриновых белков и актиновых филаментов [1, 21, 24].

Дальнейший анализ демонстрировал связь между КРБС и системой комплемента, а также благодаря выявлению пяти ведущих генов-концентраторов (*MMP9*, *PTGS2*, *CXCL8*, *OSM*, *TLN1*) это исследование успешно построило сеть белок-белковых взаимодействий (*PPI*) и предположило, что борьба с чрезмерным воспалением может предложить новые терапевтические подходы к КРБС [1, 24, 25].

Триггерные факты повреждения и снижения подвижности в развитии КРБС

Различные механизмы альтерации, приводящие к апоптозу клеток, последующему воспалению с преобладанием пролиферативного его типа, повышают риск развития КРБС. Существует сложная взаимосвязь между возникновением патологии и повреждением, его локализацией и механизмом возникновения.

Интересно, что тяжесть первоначальной травмы не коррелирует с вероятностью развития КРБС или последующей интенсивностью боли [1—3, 26]. Даже, казалось бы, незначительные травмы, такие как внутримышечные инъекции, могут привести к развитию КРБС. Травмы и другие увечья составляют 75% от общего числа случаев КРБС. Примерно в 45% случаев, о которых сообщалось, переломы являются причиной развития осложнений, примерно в 18% случаев за ними следуют растяжения связок, а примерно в 12% случаев требуется плановое хирургическое вмешательство [27, 28].

С другой стороны, спонтанное начало заболевания, которое проявляется сходной клинической картиной, встречается редко, менее чем в 10% случаев [3—7]. Вызванное травмой повреждение тканей увеличивает риск развития КРБС почти в 3 раза, независимо от таких факторов, как возраст, пол и другие сопутствующие факторы риска. В дополнение повреждение тканей имело положительную корреляцию с различными другими факторами риска, включая головную боль, остеопороз, миофасциальную боль, беспокойство и ранее существовавшую нейропатию [29, 30].

КРБС II типа обычно классифицируется по наличию идентифицируемого повреждения нерва, однако значительная часть случаев КРБС, связанных с травмами и хирургическими вмешательствами, классифицируется как тип I, несмотря на очевидное повреждение периферических нервных волокон, ассоциированное с травмой. И патолого-анатомические исследования конечностей с хроническим поражением КРБС в ряде исследований, включая биопсию ампутированных тканей и кожи, дали однозначные доказательства дегенерации мелких нервных волокон (*C* и *Aδ*) [31].

Кроме того, есть подозрение, что КРБС возникает из-за дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Чем дольше сохраняется этот дисбаланс, тем выше вероятность развития патологии. Так, у пациентов с КРБС наблюдался повышенный уровень фактора некроза опухоли (*TNF*)- α в коже, который сохранялся в течение нескольких месяцев после травмы конечности [32—34]. Напротив же, у пациентов с ожогами дисбаланс достигает максимума, но не сохраняется в течение длительного периода, что приводит к снижению риска развития КРБС.

Предполагается, что иммобилизация является потенциальным фактором риска развития КРБС [35, 36]. Некоторые характерные признаки КРБС, такие как изменение температуры, механочувствительности и термочувствительности, могут временно проявляться в здоровых конечностях только при иммобилизации.

В одной работе у здоровых добровольцев наблюдались умеренные симптомы, похожие на КРБС (за исключением боли), когда они были подвергнуты четырехнедельной иммобилизации конечностей, даже без травм [37].

Также на крысиной модели перелома большеберцовой кости иммобилизация привела к повышению уровня вещества P и интерлейкина (*IL*)-1 β . Мультибелковые воспалительные комплексы, содержащие каспазу-1 и богатый лейцином белок-повтор *NACHT 1* (*NALP1*), активируемые рецепторами *NK1*, экспрессировались в кератиноцитах, что указывает на участие врожденного иммунитета в развитии КРБС [38].

Кроме того, местное применение капсаицина, который, как известно, вызывает нейрогенное воспаление, приводило к нарушениям механочувствительности, термочувствительности и восприятия только после 24-часовой иммобилизации конечности. Вышеперечисленные признаки не проявлялись, если конечность была мобилизована раньше, и эти симптомы быстро исчезали после повторной мобилизации конечности [36].

Эти экспериментальные данные убедительно подтверждают мнение о том, что иммобилизация является значительным фактором риска развития КРБС.

В проспективном многоцентровом когортном исследовании, в котором 88,8% пациентов с переломами прошли

консервативное лечение с наложением гипсовых повязок или лейкопластыря, частота развития КРБС после перелома составила 7% ($n=32$). В отличие от этого, когда перелом был устранен с помощью раннего хирургического вмешательства с последующей активной мобилизацией, только у 4,5% пациентов развился КРБС [39]. После операции пациенты, как правило, ощущают улучшение подвижности из-за уменьшения боли и увеличения стабильности. Следовательно, иммобилизацию можно рассматривать как еще один фактор, влияющий на взаимосвязь между переломом и развитием КРБС.

Патофизиологические аспекты микроциркуляторных расстройств

Симптомы КРБС также рассматриваются учеными и в контексте ишемического повреждения, возникающего в результате процессов ишемии-реперфузии, например при инфаркте миокарда с явлением воспалительного спазма артериол [1–3, 40].

Это вызвано изменением экспрессии α -адренорецепторов на гладкомышечных клетках артерий, а также дисбалансом между оксидом азота (NO) и эндотелином-1 (ET-1). Следовательно, капилляры могут закупориться из-за повреждения эндотелия, что приводит к потере функции мелких нервных окончаний из-за ишемии эндоневрия [41]. Нормальная реакция артериол, капилляров и венул на процессы ишемии-реперфузии снижается из-за взаимодействий и контуров отрицательной обратной связи, которые способствуют усилению локальной ишемии [42].

В результате может развиться эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению сосудистого тонуса при КРБС. Эндотелий выделяет сосудорасширяющие факторы, такие как NO, брадикинин, простаглицлин, а также гиперполяризующий фактор (EDHF) и вазоконстрикторы, такие как ET-1 и ангиотензин II (АТII) [43].

Следовательно, дисфункция эндотелия из-за воспаления может привести к дисбалансу сосудистого тонуса и ишемии [41]. Серьезное повреждение глубоких тканей может привести к развитию отека и локального компартмент-синдрома, тем самым еще больше нарушая насыщение тканей кислородом и усугубляя повреждения, вызванные ишемией и реперфузией, а также все их последствия [44].

Патофизиологический аспект автономной дисфункции

Традиционно выделяют две стадии КРБС: это начальная (или теплая) фаза, за которой следует хроническая (или холодная) фаза [46]. Во время начальной (острой, или теплой) фазы пораженные ткани демонстрируют классические признаки воспаления в пораженной зоне — цвет, боль, покраснение и опухоль. Симптомы обычно проявляются дистальнее места повреждения, напоминая перчатку или чулок. Пациенты жалуются на постоянную сильную боль, усиливающуюся при движении или изменении температуры [47].

Последующая хроническая (или холодная) фаза обычно наступает примерно через 6 мес после снижения температуры. Характер боли меняется. Пациенты могут испытывать более стойкую боль в состоянии покоя, справиться с которой может быть непросто. У некоторых пациентов могут возникнуть мышечные спазмы. Может наблюдаться

атрофия кожи, подкожной клетчатки и мышц, а также локальный остеопороз в нижележащих костях. Рост ногтей и волос может изменяться, увеличиваясь или уменьшаясь в связи с изменением их качества [48]. Вегетативные проявления соответствуют двум вышеуказанным фазам.

Судомоторные симптомы включают чрезмерное снижение потоотделения и изменение цвета кожи, особенно в начале покраснения конечностей, которые на более поздних стадиях становятся бледными, фиолетовыми и синюшными [49]. Двигательные нарушения также часто сопровождают фазы КРБС: на начальной стадии движения ограничены из-за отека и боязни усиления боли (кинезиофобия), в то время как фиброз в хронической стадии еще больше ограничивает движения [50].

Одним из характерных признаков КРБС являются холодные, липкие и цианотичные конечности, этот симптом появляется во время второй фазы КРБС и может быть вызван чрезмерной активацией симпатической нервной системы. Исследования на животных показали повышенную экспрессию адренергических рецепторов на ноцицептивных волокнах после травмы нерва. Это способствует усилению симпатической активации и усиливает боль, вызванную симпатической активностью, что приводит к аузалгии [51].

Кроме того, симптоафферентная связь может быть объяснена повышенной экспрессией адренергических рецепторов на ноцицептивных волокнах после травмы. Следовательно, симпатическая активация индуцирует ноцицептивные волокна, вызывая усиление боли у большинства пациентов с КРБС [4, 52]. Повышенная активность симпатической нервной системы может усиливать спонтанную боль на 22%. Кроме того, при повышенной функции симпатической нервной системы на 42% увеличивается пространственная распространенность динамической гипералгезии и на 27% — точечная гипералгезия [53].

С течением времени острая фаза патологии может переходить из теплой в холодную, что может быть связано с дисбалансом между уровнями циркулирующих катехоламинов и периферических адренорецепторов [52]. В острой фазе наблюдается заметное снижение уровня циркулирующего в плазме крови норадреналина в конечностях, пораженных КРБС, по сравнению с конечностями, не пораженными КРБС [54]. Это приводит к компенсаторному усилению регуляции периферических адренорецепторов, что вызывает повышенную чувствительность к циркулирующим катехоламинам [54, 55]. После спада острой фазы и восстановления уровня катехоламинов происходит чрезмерное сужение сосудов и потоотделение, что проявляется в виде характерного похолодания и посинения конечностей, наблюдаемого во время хронической фазы.

Патофизиологический аспект механизма воспаления

Многие исследования демонстрируют важную роль классического воспаления в развитии патологического синдрома [6]. Так, в ряде клинических докладов симптомы КРБС были успешно минимизированы авторами с помощью кортикостероидов, это позволяет предположить, что воспалительные механизмы способствуют развитию КРБС, особенно в острой фазе [55].

Некоторые исследования выявили присутствие клеток Лангерганса в биоптатах кожи пациентов с КРБС, а в дру-

гом исследовании была обнаружена клеточная инфильтрация, главным образом лимфоцитами, в биопсийных образцах синовиальной оболочки [1–6]. Кроме того, воспалительный процесс, который способствует развитию КРБС, может возникать в результате двух воспалительных каскадов. Во-первых, классические механизмы воспаления связаны с действием иммунных клеток, таких как тучные клетки и лимфоциты [55]. Посттравматические мягкие ткани, тучные клетки и лимфоциты выделяют провоспалительные цитокины, включая **TNF- α** , **IL-1 β** , **IL-2** и **IL-6**. Впоследствии эти вещества усиливают экстравазацию плазмы и вызывают локализованный отек [55].

Во-вторых, это механизмы нейрогенного воспаления, связанные с прямым высвобождением нейропептидов и провоспалительных цитокинов из ноцицепторов [56]. Нейропептидные медиаторы (пептид, связанный с геном кальцитонина (**CGRP**), вещество **P** и брадикинин) увеличивают экстравазацию плазмы и вызывают расширение сосудов, что приводит к ощущению жара, покраснению и отеку [56]. Кроме того, концепция нейрогенного воспаления включает в себя то, что различные классы **C**-волокон выполняют афферентную функцию опосредования боли и зуда и эфферентную нейросекреторную функцию [57, 58].

В значительной степени механотермочувствительные **C**-волокна (**C-MiNi**), которые известны как молчащие ноцицепторы, поскольку они не реагируют на физиологические или механические раздражители, и высвобождаемые нейропептиды стимулируются медиаторами воспаления [58].

Несколько исследований доказали увеличение высвобождения нейропептидов у пациентов с КРБС и нормализацию уровня высвобождения нейропептидов после достаточной терапии [57, 58]. Кроме того, **CGRP** усиливает отек, расширение сосудов и потоотделение по периферическому механизму (симптомы, которые часто наблюдаются у пациентов с КРБС), а нейропептиды и провоспалительные цитокины вызывают периферическую сенситизацию, что приводит к стимуляции ноцицептивной чувствительности [57, 58].

Было проведено много исследований на пациентах с КРБС, чтобы доказать значительное повышение у них уровней провоспалительных цитокинов [59] и снижение системных уровней противовоспалительных цитокинов (**IL-10**), что может усиливать механизм воспаления [59, 60]. Кроме того, повышенные уровни **CGRP** и нейропептидов могут вызывать трофические и вегетативные симптомы, такие как отек, гипергидроз и эритема [59, 60]. Таким образом, факторы воспаления рассматриваются как основные признаки КРБС.

У пациентов с КРБС отмечается повышенные уровни провоспалительных цитокинов, включая **IL-1 β** , **IL-6** и **TNF- α** , и снижение уровней противовоспалительных факторов, включая **IL-10**, в местной пузырной жидкости, циркулирующей плазме и спинномозговой жидкости [57–60].

Кроме того, прием кортикостероидов и антител к **TNF- α** значительно облегчал симптомы КРБС [61]. Иммунные клетки, активированные воспалением, вырабатывают активные формы кислорода, что впоследствии приводит к дисбалансу в кислотно-основном балансе и окислительному повреждению [62], это способствует поддержанию воспаления и приводит к порочному кругу, кульминацией которого является чрезмерный окислительный стресс.

В свою очередь, имеются убедительные доказательства того, что возникновение нейрогенного воспаления и сти-

муляция иммунной системы вносят значительный вклад в механизмы, лежащие в основе КРБС [62]. Это подтверждается предыдущими исследованиями, в которых наблюдалось повышение системных уровней **CGRP** и брадикинина в плазме крови у пациентов и уровня **C**-реактивного белка по сравнению со здоровыми людьми [1–4].

На крысиной модели КРБС с переломом большеберцовой кости отмечали явления экстравазации белка, аллодинии, потери веса и периартикулярного остеопороза как комбинацию ноцицептивных, сосудистых и костных изменений, очень напоминающих синдром [63, 64]. Последующие исследования выявили повышенные уровни **IL-1 β** и других цитокинов в коже задней лапы при переломе конечности [65]. Аналогичное повышение уровней провоспалительных цитокинов было обнаружено в пораженной конечности у пациентов с КРБС, что согласуется с экспериментами на животных [66]. Кроме того, непрерывное введение антагониста рецептора **IL-1** (**IL-1RA**) анакинры снижало ноцицептивную сенситизацию, вызванную переломом, у крыс на модели перелома. В этой же работе установлено, что гибридизация *in situ* и иммуоокрашивание выявили эпидермальные кератиноциты как основной источник **IL-1 β** [67]. Несмотря на эти результаты, механизмы, лежащие в основе посттравматической регуляции кожных цитокинов, остаются неясными.

Ряд экспериментов на животных показали повышенную экспрессию рецепторов нейрокина 1 (**NK1**) в кератиноцитах в области конечности, которая была обездвижена после перелома. Стимуляция рецепторов **NK1** приводит к повышению уровня инфламмасом и вещества **P** [68]. Как инфламмасомы, которые представляют собой мультибелковые комплексы, так и вещество **P** активируют протеазу каспазу-1 [2–4], которая отвечает за обработку и активацию провоспалительных цитокинов **IL-1 β** , **IL-18** и **IL-33** [2–4]. Это приводит к повышению уровня цитокинов, что вызывает ноцицептивную сенситизацию и развитие КРБС. Кератиноциты в иммобилизованной конечности экспрессируют повышенную транскрипцию **NALP1**, **IL-1 β** и каспазы-1.

Клинические и доклинические данные свидетельствуют о том, что цитокины, генерируемые периферическими клетками, играют важную роль в поддержании уровня КРБС **I** типа, особенно во время его острой фазы [2–4]. Примечательно, что имеются убедительные доказательства, указывающие на участие семейства цитокинов **IL-1** (с акцентом на **IL-1 β**) в модуляции ноцицептивной информации [2–4]. **IL-1 β** может оказывать свое воздействие как непосредственно на нейроны, так и косвенно в качестве промежуточного медиатора воспаления, способствующего усилению регуляции фактора роста нервов (**NGF**) [69] и других цитокинов. Нарушение регуляции активации инфламмасомы **NALP1** в кератиноцитах, вызванное переломами, приводит к аномальному высвобождению **IL-1 β** и **IL-18**. Кроме того, задействован косвенный механизм, связанный с фактором роста нервов. Эти вещества в совокупности способствуют ноцицептивной сенситизации, наблюдаемой в модели переломов КРБС **I** типа у крыс.

Хотя активность этих воспалительных клеток может не объяснять все проявления КРБС, такие как повышение температуры конечностей и отек, регулирование воспалительных процессов и связанных с ними сигнальных путей открывает многообещающие возможности для инновационных терапевтических подходов к борьбе с данной пато-

логией. Высвобождение этих медиаторов воспаления связано как с первоначальным повреждением, так и с последующим повреждением мелких нервов кожи (КРБС I типа) и, возможно, крупных нервов (КРБС II типа) [2—4]. Это подтверждается данными о снижении плотности первичных афферентных волокон С-типа и Ad-типа в пораженной КРБС конечности по сравнению с неповрежденной конечностью [70].

Эксперимент на крысах, несомненно, иллюстрирует причинно-следственную связь между преувеличенными и аберрантными нейрональными триггерами и снижением плотности нервных волокон в результате первоначального повреждения нейронов [2—4]. Сочетанное повреждение как тканей, так и нейронов способствует выработке защитных рефлексов, что приводит к усилению воспаления и повышенной чувствительности к боли. Это явление является результатом периферической сенситизации, характерной для КРБС, которая развивается из-за локального повреждения тканей.

В дополнение КРБС характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов TNF- α и MIP-1 β (макрофагального воспалительного белка-1 β), а также снижением уровня противовоспалительного цитокина IL-1RA [71, 72]. Взаимодействие между кожными нервами и тучными клетками может способствовать развитию КРБС, а потеря кожных нервных волокон потенциально может ослаблять хемотаксические сигналы. Противовоспалительные изменения в Т-клетках, такие как снижение уровня Th17, регулируются CD39⁺ Treg и могут также служить механизмом для КРБС [71, 72].

Патофизиологический аспект оксидативного стресса

Ряд авторов также предположили, что образование свободных радикалов дыхательной цепью митохондрий вовлечено в патофизиологию КРБС [73]. Было отмечено значительное повышение уровня малонового диальдегида, лактатдегидрогеназы и различных антиоксидантов (пероксидазы, супероксиддисмутаза, мочевой кислоты) в сыворотке крови и особенно в слюне у пациентов с КРБС I типа по сравнению со здоровыми людьми [74]. Повышенный уровень малонового диальдегида был обнаружен в мышцах задних лап у крыс, страдающих КРБС. Гиперчувствительность к боли у этих животных может быть снижена с помощью препаратов, нейтрализующих свободные радикалы, и антиоксидантной терапии [75, 76]. Несмотря на обширные исследования и убедительные доказательства связи активных форм кислорода и окислительного стресса с КРБС, сложно определить, причина это или следствие заболевания.

Окислительный стресс возникает из-за дисбаланса между выработкой активных форм кислорода и защитой, обеспечиваемой антиоксидантами. Производные кислорода, в частности супероксид-анион (O₂⁻), гидроксильный радикал (OH⁻) и перекись водорода (H₂O₂), наряду с химически активными формами азота, такими как оксид азота и пероксинитрит, представляют собой наиболее значимые свободные радикалы.

В обычных физиологических условиях существует множество врожденных биологических механизмов, противодействующих изменениям окислительно-восстановительного равновесия, которые включают супероксиддисмутаза, каталазу и другие антиоксидантные ферменты. Активация

антиоксидантных систем сдерживает образование свободных радикалов и устраняет окислительный стресс. Однако когда выработка активных форм кислорода превышает определенный патологический порог в течение определенного периода времени, это может подавлять антиоксидантную защиту и нарушать функции клеток.

Поскольку митохондрии служат основным источником активных форм кислорода, логично предположить, что дисфункция митохондрий, связанная с окислительным стрессом, может способствовать развитию КРБС. Дисфункция митохондрий также была признана важным фактором в патогенезе значимых заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, старение, диабет и ишемически-реперфузионные повреждения [77].

Митохондрии, полученные из мышечной ткани экспериментальных крыс, показали снижение выработки митохондриального аденозинтрифосфата и скорости окисления субстрата, что привело к снижению выработки митохондриальной энергии по сравнению с контрольной мышечной тканью, это свидетельствует о повреждении митохондрий мышечной ткани, вызванном активными формами кислорода [75, 76].

Патофизиологический аспект аутоиммунитета

Современным открытием в патогенезе КРБС стала тесная взаимосвязь КРБС с аутоиммунными нарушениями. Это подтверждается убедительными доказательствами, такими как обнаружение аутоантител к иммуноглобулину (IgG), нацеленных на поверхностные антигены вегетативных нейронов, в кровотоке 70% пациентов с КРБС [78, 79]. Эти антитела IgG потенциально обладают функциональностью β_2 -адренергических и мускариновых M₂-рецепторов. Существуют активирующие антитела против α_{1A} -адренорецепторов при КРБС [80].

Кроме того, на модели мышей демонстрировали, что аутоантитела IgG провоцируют глубокую активацию глии в областях мозга, связанных с болью [81]. Блокада провоспалительного цитокина IL-1 как предотвращает, так и обращает вспять эти изменения. Эти данные свидетельствуют о том, что аутоиммунитет, опосредованный антителами, способствует развитию тяжелого КРБС после травмы и что блокада действия IL-1 может быть привлекательной терапевтической перспективой.

Одновременно с этим антитела IgM в дополнение к IgG способствуют повышению чувствительности к ноцицепции. В мышинной модели КРБС у особей с отсутствием В-клеток и IgM отмечали ослабление ноцицептивных и воспалительных изменений через 3 нед после перелома [78—81]. Это еще раз подтверждает гипотезу о том, что аутоиммунные дисфункции или предрасположенность к ним, вероятно, способствуют прогрессированию КРБС. Более того, это предположение подтверждается тем, что у пациентов, получавших лечение иммуноглобулином, наблюдалось заметное уменьшение болевых симптомов по сравнению с пациентами, которые получали плацебо [80].

Таким образом, хотя иммунный ответ является нормальной физиологической реакцией на повреждение тканей, нейроиммунные взаимодействия и последующее нейровоспаление у пациентов с КРБС, как правило, сохраняются, а не ослабевают. Кроме того, повышенный уровень моноцитов и макрофагов в тканях у пациентов с КРБС мо-

жет служить важным врожденным фактором [82]. Об участии адаптивной иммунной системы свидетельствуют измененная активность Т-клеток и более высокая распространенность аутоантител, обнаруживаемых у пациентов с КРБС [82].

КРБС можно рассматривать как аутоиммунный синдром, опосредованный аутоантителами, с локализованным течением [80–82]. Предполагается, что иммунный ответ, наблюдаемый у людей с КРБС, вырабатывает аутоантитела, нацеленные на вегетативные или чувствительные нервы, тем самым способствуя развитию аллодинии или повышенной чувствительности в пораженной области.

Патофизиологический аспект активации комплемента

Известно, что система комплемента может играть решающую роль в патогенезе КРБС [83]. Каскад комплемента служит важнейшим элементом врожденной иммунной системы и борьбы с воспалением.

В ходе метаанализа, охватывающего 20 исследований с использованием микрочипов, изучающих изменения экспрессии генов в различных моделях хронической боли у грызунов, выяснилось, что комплемент является одной из наиболее часто и значительно регулируемых категорий генов, демонстрируя повышенную регуляцию после индукции как нейропатической, так и воспалительной боли [84]. В дальнейшем это было подтверждено на мышинной модели, где антитела IgM связывались с неоантигенами в коже поврежденной конечности и соответствующем фокусе спинного мозга, активируя передачу сигналов комплемента C5a в макрофагах и микроглии, вызывая экспрессию провоспалительных цитокинов и способствуя ноцицептивной сенситизации поврежденной конечности [85].

Передача сигналов комплемента играет особую роль в управлении нейрональными реакциями на повреждение тканей, нейротравмы и повреждения нервов. Все чаще признается, что комплемент управляет многочисленными процессами в организме, особенно теми, которые связаны с функционированием нервной системы [86]. В нормальных физиологических условиях эти процессы включают зависимость от комплемента регуляцию синаптического ремоделирования, рост аксонов, повреждение нейронов, повышение чувствительности ноцицепторов и боли.

Однако нарушение регуляции каскада комплемента при различных патологиях приводит к хроническому воспалению, постоянной боли и дисфункции нервной системы. Аномальная активация каскада комплемента способствует прогрессированию состояний, характеризующихся хронической болью, включая сложный регионарный болевой синдром и нейропатическую боль [87]. Устойчивая или нарушенная сигнализация факторов комплемента, наблюдаемая при хронической боли, позволяет предположить вероятное вовлечение комплемента в неадаптивные механизмы, лежащие в основе КРБС.

Патофизиологический аспект нейровоспаления, нейросенситизации и нейропластичности

В отличие от локального тканевого или системного воспаления, нейровоспаление — это локализованное воспаление в центральной нервной системе. Оно характеризуется активацией микроглии в центральной нервной системе

или макрофагов. Микроглия играет решающую роль в координации иммунного ответа в центральной нервной системе [88]. Нейровоспаление может быть вызвано различными типами травм или повышенной активностью нейронов в первичных афферентных нервных волокнах или нейронах более высокого порядка.

Так, исследование, проведенное с помощью позитронно-эмиссионной томографии, продемонстрировало повышенную активность микроглии в нескольких областях головного мозга у пациентов с КРБС [89]. Нейрогенное воспаление — это специфический феномен, при котором ноцицептивные С-волокна, подвергшиеся стимуляции, высвобождают нейропептиды, включая вещества P и CGRP. У ряда пациентов выявили, что уровни КРБС, CGRP и вещества P в крови были выше по сравнению со здоровыми людьми [90]. Увеличение содержания нейропептидов потенциально может быть причиной некоторых из наблюдаемых симптомов КРБС, поскольку известно, что эти нейропептиды вызывают расширение сосудов, выделение белка и потоотделение, а также оказывают влияние на местные иммунные клетки и нервную структуру.

Примечательно, что это способствует сохранению боли и центральной сенситизации. У пациентов с КРБС, испытывающих частые приступы боли, наблюдались снижение уровня кортизола и нарушение суточных ритмов кортизола, что указывает на нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) [91]. Поскольку ГГНО работает через саморегулирующуюся систему отрицательной обратной связи, снижение уровня кортизола может означать снижение активности или нарушение чувствительности ГГНО к обратной связи. По мере прогрессирования заболевания в периферической нервной системе наблюдаются стойкие морфологические изменения.

Так, исследование периферических нервов с помощью электронной микроскопии у пациента с КРБС выявило дифференциальную дегенерацию Aα-волокон (двигательных/проприоцепция) и С-волокон (ноцицепция), при этом Aδ-волокна (ноцицепция) сохранились [92]. Дегенерация Aα-волокон может привести к дисбалансу в передаче нервных сигналов, неадекватно активируя более мелкие здоровые Aδ-волокна, которые передают боль и температуру. Таким образом, дегенерация периферических нервов может играть ключевую роль в развитии КРБС. Этот же самый процесс может вызвать изменения в ноцицептивной обработке в центральной нервной системе и повысить возбудимость вторичных центральных ноцицептивных нейронов в спинном мозге.

Как центральные, так и периферические процессы сенситизации облегчаются высвобождением периферическими нервами таких нейропептидов, как вещество P, брадикинин и глутамат [93]. Эти нейромедиаторы повышают чувствительность и активность местных периферических и вторичных центральных ноцицептивных нейронов, что в конечном итоге приводит к повышению болевой чувствительности к вредным раздражителям (гипералгезии) и боли в ответ на неопасные раздражители (аллодинии) [93]. Пациенты с КРБС демонстрируют заметно более выраженную реакцию на повторную стимуляцию пораженной конечности по сравнению с контралатеральной конечностью или другими конечностями [94–96]. Глутамат и вещество P секретируются в ответ на нейровоспалительную

реакцию, вызывая снижение порога реакции на механические раздражители [97—98]. Следовательно, это приводит к повышенной чувствительности периферических нервов и усилению синаптической ноцицептивной передачи сигналов в спинном мозге. У пациентов с КРБС наблюдается нейропластичность.

Снижение уровня функционирования соматосенсорной коры головного мозга при КРБС обнаружено рядом авторов [95—98]. Более того, соматосенсорная репрезентация пораженной конечности в зоне головного мозга уменьшается в размерах и испытывает искажения. В некоторых случаях область коры головного мозга может подвергаться изменениям. Когда-то считалось, что КРБС — это нарушение нейропластичности кортикальной функции. Большая представленность поврежденного органа в коре головного мозга была связана с более высокой частотой и тяжестью синдрома. Примером этому может служить наблюдение, что открытые раны в верхней части тела подвергались более высокому риску развития КРБС по сравнению с другими частями тела, учитывая, что в нашем кортикальном сенсорном гомункуле значительную часть занимают верхние конечности [4].

Заключение

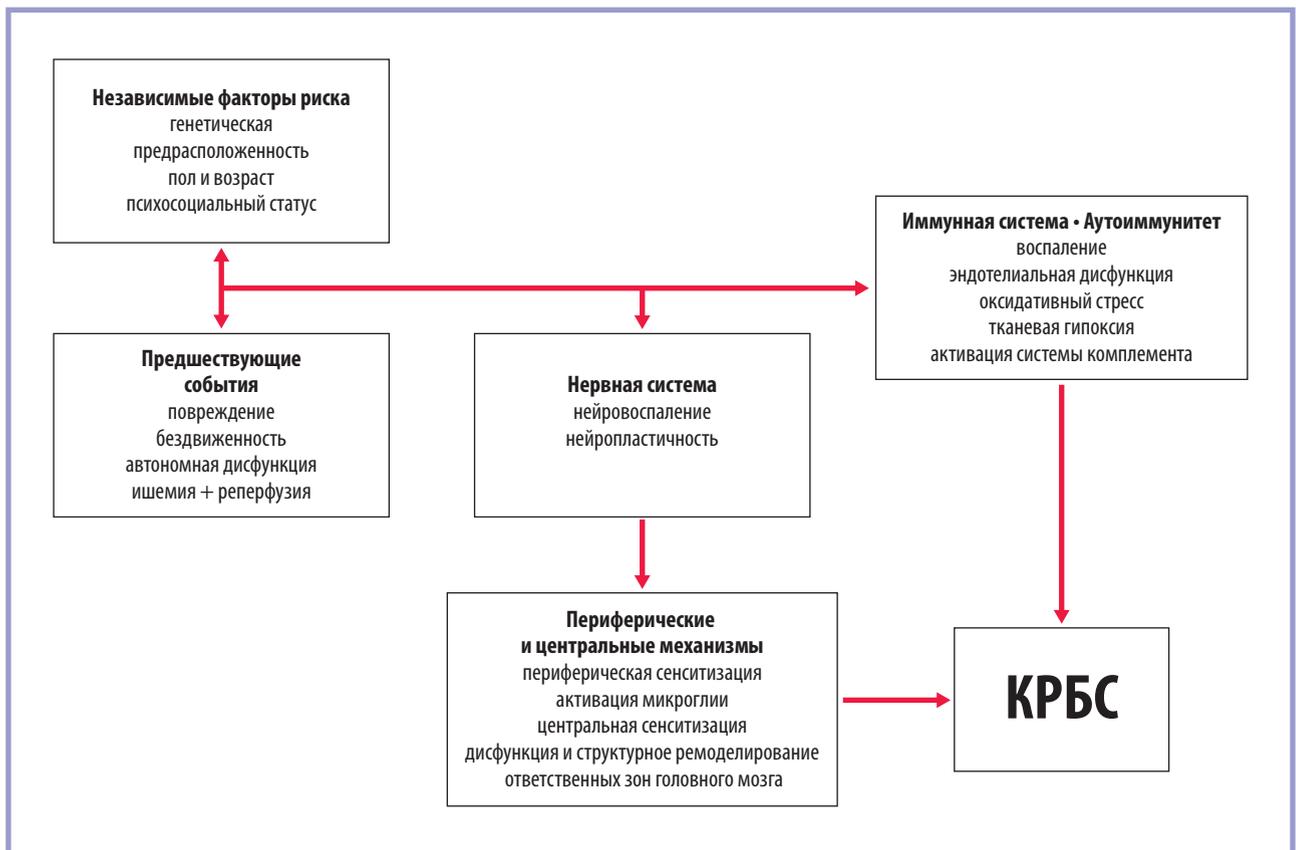
Комплексный регионарный болевой синдром необходимо изучать с точки зрения различных патофизиологических механизмов (рисунок).

Патология характеризуется межиндивидуальной гетерогенностью и даже внутрииндивидуальной вариабельностью с течением времени патологического процесса. В то время как обычно заболевание возникает после провоцирующих событий, комплексный регионарный болевой синдром может возникать спонтанно в конечностях или других областях тела, таких как голова и шея. Нейропластичность, вегетативная дисфункция, аутоиммунитет являются факторами в патогенезе комплексного регионарного болевого синдрома.

Как генетическая предрасположенность, так и влияние окружающей среды способствуют развитию комплексного регионарного болевого синдрома, и у пациентов выявляются изменения в периферической и центральной нервной системе.

Воспаление и нейроиммунные взаимодействия играют решающую роль в развитии комплексного регионарного болевого синдрома. Аутоиммунные механизмы включают IgG-опосредованное нейровоспаление и IgM-опосредованное усиление ноцицепции. Таким образом, имеется необходимость более глубокого механистического понимания на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях. Продолжение исследований этих компонентов поможет пролить свет на это загадочное состояние и разработать новые методы диагностики и лечения комплексного регионарного болевого синдрома.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.



Комплексирование различных патофизиологических механизмов в развитии комплексного регионарного болевого синдрома.
Integration of various pathophysiological mechanisms in complex regional pain syndrome.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Eldufani J, Elahmer N, Blaise G. A medical mystery of complex regional pain syndrome. *Heliyon*. 2020;6(2):e03329. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03329>
- Петрушин А.Л., Антипин Э.Э., Брагина С.В., Яковенко М.П., Бочкарева Н.А., Королева Н.И. Современные представления о комплексном регионарном болевом синдроме. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2022;16(1):5-21. Petrushin AL, Antipin EE, Bragina SV, Yakovenko MP, Bockkareva NA, Koroleva NI. Current understanding of complex regional pain syndrome. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2022;16(1):5-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-1-5-21>
- Devarajan J, Mena S, Cheng J. Mechanisms of complex regional pain syndrome. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2024;5:1385889. <https://doi.org/10.3389/fpain.2024.1385889>
- Abd-Elseyed A, Stark CW, Topoluk N, Isaamullah M, Uzodinna P, Viswanath O, Gyorfai MJ, Fattouh O, Schlidt KC, Dyara O. A brief review of complex regional pain syndrome and current management. *Ann Med*. 2024;56(1):2334398. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2334398>
- Коструб А. А. Бурьянов А. А. Поляченко Ю. В. Немедикаментозное лечение комплексного регионарного болевого синдрома I типа (синдром Зудека). *Медицинский журнал*. 2020;4:145-150. Kostруб AA, Bur'yanov AA, Polyachenko YuV. Non-drug treatment of complex regional pain syndrome type I (Sudeck syndrome). *Meditsinskij zhurnal*. 2020;4:145-150. (In Russ.)
- Рубашкин С.А., Сертакова А.В., Рубашкин А.С. Комплексный регионарный болевой синдром у детей: обзор литературы и клиническое наблюдение из практики врача травматолога-ортопеда. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023;102(5):230-236. Rubashkin SA, Sertakova AV, Rubashkin AS. Complex regional pain syndrome in children: literature review and clinical observation from the practice of a traumatologist-orthopedist. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2023;102(5):230-236. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-230-236>
- Ткач В.В., Бузан А.Е., Ткач А.В. Комплексный регионарный болевой синдром в практике врача первичного звена (клинический случай). *Приднeпровский научный вестник*. 2022;6(2):49-56. Tkach VV, Buzan AE, Tkach AV. Complex regional pain syndrome in the practice of a primary care physician (clinical case). *Pridneprovskij nauchnyj vestnik*. 2022;6(2):49-56. (In Russ.)
- Яриков А.В., Макеева О.А., Фраерман А.П., Перльмуттер О.А., Хиновкер В.В., Байтингер А.В., Байтингер В.Ф., Селянинов К.В., Цыбусов С.Н., Павлова Е.А., Симонов А.Е., Истрелов А.К., Коготкова Е.А. Комплексный региональный болевой синдром: клиника, диагностика, лечение. *Бюллетень науки и практики*. 2023;9(5):257-272. Yarikov AV, Makeeva OA, Fraerman AP, Perl'mutter OA, Khinovker VV, Baitinger AV, Baitinger VF, Selyaninov KV, Tsybusov SN, Pavlova EA, Simonov AE, Istrelov AK, Kogotkova EA. Complex regional pain syndrome: clinical features, diagnostics, treatment. *Bulletin of Science and Practice*. 2023;9(5):257-72. (In Russ.)
- Iolascon G, de Sire A, Moretti A, Gimigliano F. Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(Suppl 1):4-10. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.3s.004>
- Denmark A. An Example of Symptoms resembling Tic Douleureux, produced by a wound in the Radial Nerve. *Med Chir Trans*. 1813;4:48-52.
- Pare A. *Of the Cure of Wounds of the Nervous System. The Collected Works of Ambroise Pare*. New York: Milford House; 1634.
- Paget J. Clinical lecture on some cases of local paralysis. *Med Times and Hosp Gaz Lond*. 1864;1:331-332.
- Никитин А.С., Кудрявцева Е.В., Камчатнов П.П. Посттравматические болевые мононейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):14-23. Nikitin AS, Kudryavtseva EV, Kamchatnov PR. Post-traumatic pain mononeuropathies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):14-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304114>
- Шалькевич Л.В., Лебедева С.К., Жевнеронк И.В., Лемеш О.Ю. Комплексный регионарный болевой синдром у детей. Минск: БелМАПО; 2023:30. Shalkevich LV, Lebedeva SK, Zhevneronok IV, Lemesh OYu. *Complex regional pain syndrome in children*. Minsk: BelMAPO; 2023:30. (In Russ.)
- Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. *Gunshot Wounds and Other Injuries of Nerves*. Philadelphia: JB Lippincott; 1864.
- Mitchell SW. *Injuries of nerves and their consequences*. Philadelphia: JB Lippincott; 1872.
- Dunglison R. *A Dictionary of Medical Science*. Philadelphia: Blanchard & Lea; 1874.
- Sudeck P. Ber die akute entzündliche Knochenatrophie. *Arch Klin Chir*. 1900;62:147-56.
- Nonne M. Ber radiographisch nachweisbare akute und kronisch "Knochenatrophie" (Sudek) bei Nerve-Erkrankungen. *Fortschr Geb Roentgenstr*. 1901-1902;5:293-297.
- Leriche R. De la causalgie envisagee comme une nevrite due sympathique et de son traitement par la denudation et l'excision des plexus nerveux periarteriels. *Presse Medicale*. 1916;24:178-180.
- Zhu H, Wen B, Xu L, Huang Y. Identification of Potential Inflammation-Related Genes and Key Pathways Associated with Complex Regional Pain Syndrome. *Biomolecules*. 2023 Apr 29;13(5):772. PMID: 37238642; PMCID: PMC10216790. <https://doi.org/10.3390/biom13050772>
- Jin EH, Zhang E, Ko Y, Sim WS, Moon DE, Yoon KJ. Genome-wide expression profiling of complex regional pain syndrome. *PLoS One*. 2013;8(11):e79435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079435>
- Shaikh SS, Goebel A, Lee MC, Nahorski MS, Shenker N, Pamela Y, Drissi I, Brown C, Ison G, Shaikh MF, Kuttikat A, Woods WA, Dixit A, Stouffer K, Clarke MC, Menon DK, Woods CG. Evidence of a genetic background predisposing to complex regional pain syndrome type I. *J Med Genet*. 2024; 61(2):163-170. <https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109236>
- Zhu H, Wen B, Xu L, Huang Y. Identification of Potential Inflammation-Related Genes and Key Pathways Associated with Complex Regional Pain Syndrome. *Biomolecules*. 2023 Apr 29;13(5):772. PMID: 37238642; PMCID: PMC10216790. <https://doi.org/10.3390/biom13050772>
- Tan W, Song Y, Mo C, Jiang S, Wang Z. Analysis of gene expression profile microarray data in complex regional pain syndrome. *Mol Med Rep*. 2017;16(3):3371-3378. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6950>
- Osumi M, Sumitani M, Iwatsuki K, Hoshiyama M, Imai R, Morioka S, Hirata H. Resting-state Electroencephalography Microstates Correlate with Pain Intensity in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Clin EEG Neurosci*. 2024;55(1):121-129. <https://doi.org/10.1177/15500594231204174>
- Marinus H, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihöfner C, Kingery WS, van Hilten JJ. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurology*. 2011 July;10(7):637-648. PMID: 21683929; PMCID: PMC5511749. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70106-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70106-5)
- de Rooij AM, Perez J, Patel N. Spontaneous onset of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*. 2010;14(5):510-513. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.08.007>
- Lorente A, Mariscal G, Lorente R. Incidence and risk factors for complex regional pain syndrome in radius fractures: meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023;143(9):5687-5699. <https://doi.org/10.1007/s00402-023-04909-8>
- Petersen PB, Mikkelsen KL, Lauritzen JB, Krogsgaard MR. Risk Factors for Post-treatment Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): An Analysis of 647 Cases of CRPS from the Danish Patient Compensation Association. *Pain Pract*. 2018;18(3):341-349. <https://doi.org/10.1111/papr.12610>
- Yvon A, Dufournet M, Legr R. Selective fiber degeneration in the peripheral nerve of a patient with severe complex regional pain syndrome. *Front Neurosci*. 2018;12:207. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00207>
- Dietz C, Müller M, Reinhold AK, Karch L, Schwab B, Forer L, Vckova E, Brede EM, Jakubietz R, Üçeyler N, Meffert R, Bednarik J, Kress M, Sommer C, Dimova V, Birklein F, Rittner HL. What is normal trauma healing and what is complex regional pain syndrome I? An analysis of clinical and experimental biomarkers. *Pain*. 2019 Oct;160(10):2278-2289. PMID: 31095096. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001617>
- Parkitny L, McAuley JH, Herbert RD, Karch L, Schwab B, Forer L, Vckova E, Brede EM, Jakubietz R, Üçeyler N, Meffert R, Bednarik J, Kress M, Sommer C, Dimova V, Birklein F, Rittner HL. Post-fracture serum cytokine levels are not associated with a later diagnosis of complex regional pain syndrome: a case-control study nested in a prospective cohort study. *BMC Neurol*. 2022;22(1):385. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02910-z>

34. Andronic D, Andronic O, Juengel A, Berli MC, Distler O, Brunner F. Skin biomarkers associated with complex regional pain syndrome (CRPS) Type I: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2022;42(6):937-947. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-05061-5>
35. Baygatalp F, Kul A. Effect of Early Orthopedic Rehabilitation on Development of Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Eurasian J Med.* 2020; 52(2):110-114. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.19231>
36. Liu Y, Liang Y, Gao M, Li Y, Zhao T, Zhao Y. Animal Models of Complex Regional Pain Syndrome Type I. *J Pain Res.* 2021;14:3711-3721. <https://doi.org/10.2147/JPR.S333270>
37. Terkelsen AJ, Bach FW, Jensen TS. Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology.* 2008;109(2):297-307. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f4c9d>
38. Li WW, Guo TZ, Wei T. The NALP1 inflammasome controls cytokine production and nociception in a rat fracture model of complex regional pain syndrome. *Pain.* 2009;147(1-3):277-286. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.032>
39. Beerhuizen A, Stronks DL, Van't Spijker A, Yaksh A, Hanraets BM, Klein J, Huygen FJPM. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type I (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain.* 2012 June;153(6):1187-1192. Epub 2012 Mar 03. PMID: 22386473. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.026>
40. Reynolds M, Francis H. Vascular Changes of Complex Regional Pain Syndrome Unmask Buerger's Disease (Thromboangiitis Obliterans): A Letter to the Editor. *Pain Med.* 2018;19(9):1880-1881. <https://doi.org/10.1093/pm/pny098>
41. Knudsen LF, Terkelsen AJ, Drummond PD, Birklein F. Complex regional pain syndrome: a focus on the autonomic nervous system. *Clin Auton Res.* 2019;29(4):457-467. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00612-0>
42. Kortekaas MC, Niehof SP, Stolker RJ, Huygen FJ. Pathophysiological mechanisms involved in vasomotor disturbances in Complex regional pain syndrome and implications for therapy: a review. *Pain Pract.* 2016;16(7):905-914. <https://doi.org/10.1111/papr.12403>
43. Groeneweg JG, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C, Niehof S, Zijlstra FJ. Increased endothelin-1 and diminished nitric oxide levels in blister fluids of patients with intermediate cold type complex regional pain syndrome type I. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006 Nov 30;7:91. PMID: 17137491; PMCID: PMC1693561. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-7-91>
44. Koban M, Leis S, Schultze-Mosgau S, Birklein F. Tissue hypoxia in complex regional pain syndrome. *Pain.* 2003 July;104(1-2):149-157. PMID: 12855324. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00484-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00484-0)
45. Bussa M, Mascaro A, Cuffaro L, Rinaldi S. Adult Complex Regional Pain Syndrome Type I: A Narrative Review. *PM&R.* 2017 July;9(7):707-719. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27890578. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.11.006>
46. Lee H-J, Lee KH, Moon JY, Kim Y-C. Prevalence of autonomic nervous system dysfunction in complex regional pain syndrome. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(3):196-202. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101644>
47. Sivanesan E, Goebel A. Complex regional pain syndrome: developing diagnostic tools and treatments from sympathetic nervous system, neuroimmune and neuromodulation discoveries in neuropathic pain. *Regional Anesthesia & Pain Medicine.* 2021;46:193-195.
48. Misidou C, Papagoras C. Complex regional pain syndrome: an update. *Med-iterr J Rheumatol.* 2019;30(1):16-25. <https://doi.org/10.31138/mjr.30.1.16>
49. Packham T, Holly J. Complex regional pain syndrome: Measurement matters: Re: Galve-Villa M, Rittig-Rasmussen B, Mikkelsen LMS, Poulsen AG. Complex Regional Pain Syndrome. *Manual Therapy.* 2016;26:e2-e3. *Manual Therapy.* 2016 Dec;26:e1. Epub 2016 Aug 02. PMID: 27527554. <https://doi.org/10.1016/j.math.2016.07.012>
50. Birklein F, Dimova V. Complex regional pain syndrome-up-to-date. *Pain Rep.* 2017:e624. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000624>
51. Nelson CN, Glauser G, Kessler RA, Jack MM. Causalgia: a military pain syndrome. *Neurosurg Focus.* 2022;53(3):E9. <https://doi.org/10.3171/2022.6.FOCUS22270>
52. Cohen SP, Khunsriraksakul C, Yoo Y, Parker E, Samen-Akinsiku CDK, Patel N, Cohen SJ, Yuan X, Cheng J, Moon JY. Sympathetic Blocks as a Predictor for Response to Ketamine Infusion in Patients with Complex Regional Pain Syndrome: A Multicenter Study. *Pain Med.* 2023 Mar 01;24(3):316-324. PMID: 36269190. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac153>
53. Morte PD, Magee LM. Hyperalgesia after volar wrist tattoo: a case of complex regional pain syndrome? *J Clin Neuromuscul Dis.* 2011;12(3):118-121. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e3181dd344c>
54. Stephens AR, Presson AP, Jo YJ, Tyser AR, Wang AA, Hutchinson DT, Kazmers NH. Evaluating the Safety of the Hand Surgery Procedure Room: A Single-Center Cohort of 1,404 Surgical Encounters. *J Hand Surg Am.* 2021;46(7):623.e1-623.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2020.11.018>
55. Taylor SS, Noor N, Urits I, Paladini A, Sadhu MS, Gibb C, Carlson T, Myrick D, Varrassi G, Viswanath O. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther.* 2021;10(2):875-892. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00291-8>
56. Wen B, Pan Y, Cheng J, Xu L, Xu J. The Role of Neuroinflammation in Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *J Pain Res.* 2023;16:3061-3073. <https://doi.org/10.2147/JPR.S423733>
57. Rodrigues P, Cassanego GB, Peres DS, Viero FT, Kudsi SQ, Ruviano NA, Aires KV, Portela VM, Bauermann LF, Trevisan G. Alpha-lipoic acid reduces nociception by reducing oxidative stress and neuroinflammation in a model of complex regional pain syndrome type I in mice. *Behav Brain Res.* 2024;459:114790. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114790>
58. Wang J, Yin C, Pan Y, Li W, Ni H, Liu B, Nie H, Xu R, Wei H, Zhang Y, Li Y, Hu Q, Tai Y, Shao X, Fang J, Liu B. CXCL13 contributes to chronic pain of a mouse model of CRPS-I via CXCR5-mediated NF- κ B activation and pro-inflammatory cytokine production in spinal cord dorsal horn. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02778-x>
59. Li X, Yin C, Hu Q, Wang J, Wang J, Nie H, Liu B, Tai Y, Fang J, Du J, Shao X, Fang J, Liu B. Nrf2 Activation Mediates Antiallodynic Effect of Electroacupuncture on a Rat Model of Complex Regional Pain Syndrome Type-I through Reducing Local Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:8035109. <https://doi.org/10.1155/2022/8035109>
60. Escolano-Lozano F, Gries E, Schlereth T, Dimova V, Baka P, Vickova E, König S, Birklein F. Local and Systemic Expression Pattern of MMP-2 and MMP-9 in Complex Regional Pain Syndrome. *J Pain.* 2021;22(10):1294-1302. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.04.002>
61. Huygen FJ, Niehof S, Zijlstra FJ, van Hagen PM, van Daele PL. Successful treatment of CRPS I with anti-TNF. *J Pain Symptom Manage.* 2004 Feb;27(2):101-103. PMID: 15157033. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.12.006>
62. Eisenberg E, Shtahl S, Geller R, Reznick AZ, Sharf O, Ravbinovich M, Erenreich A, Nagler RM. Serum and salivary oxidative analysis in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain.* 2008 Aug 15;138(1):226-232. Epub 2008 June 09. PMID: 18539395. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.019>
63. Guo TZ, Offley SC, Boyd EA, Jacobs CR, Kingery WS. Substance P signaling contributes to the vascular and nociceptive abnormalities observed in a tibial fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. *Pain.* 2004 Mar;108(1-2):95-107. PMID: 15109512. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.010>
64. Sabsovich I, Guo TZ, Wei T, Zhao R, Li X, Clark DJ, Geis C, Sommer C, Kingery WS. TNF signaling contributes to the development of nociceptive sensitization in a tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I. *Pain.* 2008 July 31;137(3):507-519. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18035493; PMCID: PMC2529181. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.013>
65. Groeneweg JG, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C, Niehof S, Zijlstra FJ. Increased endothelin-1 and diminished nitric oxide levels in blister fluids of patients with intermediate cold type complex regional pain syndrome type I. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006 Nov 30;7:91. PMID: 17137491; PMCID: PMC1693561. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-7-91>
66. de Oliveira Galassi T, Fernandes PF, Salgado ASI, Cidral-Filho FJ, Piovezan AP, Lüdtke DD, Mack JM, Weber KA 2nd, Reed WR, Bobinski F, Martins DF. Preventive Supplementation of Omega-3 Reduces Pain and Pro-inflammatory Cytokines in a Mouse Model of Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Front Integr Neurosci.* 2022;16:840249. <https://doi.org/10.3389/fnint.2022.840249>
67. Li W-W, Sabsovich I, Guo T-Z, Zhao R, Kingery WS, Clark DJ. The role of enhanced cutaneous IL-1 β signaling in a rat tibia fracture model of com-

- plex regional pain syndrome. *Pain*. 2009 Aug;144(3):303-313. Epub 2009 May 26. PMID: 19473768; PMCID: PMC2743308. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.04.033>
68. Okumo T, Takayama Y, Maruyama K. Senso-Immunologic Prospects for Complex Regional Pain Syndrome Treatment. *Front Immunol*. 2022; 12:786511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.786511>
 69. Chen R, Yin C, Hu Q, Liu B, Tai Y, Zheng X, Li Y, Fang J, Liu B. Expression profiling of spinal cord dorsal horn in a rat model of complex regional pain syndrome type-I uncovers potential mechanisms mediating pain and neuroinflammation responses. *J Neuroinflammation*. 2020; 17(1):162. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01834-0>
 70. Yoon D, Xu Y, Cipriano PW, Alam IS, Mari Aparici C, Tawfik VL, Curtin CM, Carroll IR, Biswal S. Neurovascular, Muscle, and Skin Changes on [18F]FDG PET/MRI in Complex Regional Pain Syndrome of the Foot: A Prospective Clinical Study. *Pain Med*. 2022;23(2):339-346. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab315>
 71. Morellini N, Finch PM, Goebel A, Drummond PD. Dermal nerve fibre and mast cell density, and proximity of mast cells to nerve fibres in the skin of patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 2018 Oct;159(10):2021-2029. PMID: 29905655. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001304>
 72. Heyn J, Azad SC, Luchting B. Altered regulation of the T-cell system in patients with CRPS. *Inflammation Res*. 2019;68(1):1-6. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1182-3>
 73. Tan EC, Janssen AJ, Roestenberg P, van den Heuvel LP, Goris RJ, Rodenburg RJ. Mitochondrial dysfunction in muscle tissue of complex regional pain syndrome type I patients. *Eur J Pain*. 2011;15(7):708-715. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.12.003>
 74. Guo TZ, Shi X, Li W, Wei T, Kingery WS, Clark JD. Dimethyl Fumarate Reduces Oxidative Stress and Pronociceptive Immune Responses in a Murine Model of Complex Regional Pain Syndrome. *Anesth Analg*. 2021;132(5):1475-1485. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005440>
 75. Keyser BM. Cytotoxicity, oxidative stress, and inflammatory response of smokeless tobacco extracts and cytotoxicity of combustible cigarette whole smoke in a 3D oral organotypic buccal cell model. *Toxicol Mech Methods*. 2022;32(5):352-361. <https://doi.org/10.1080/15376516.2021.2009949>
 76. Dinç M, Soydemir ÖC. Efficacy of N-acetylcysteine in reducing inflammation and oxidative stress to prevent complex regional pain syndrome type 1. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(38):e39742. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039742>
 77. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a Dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet*. 2005;39:359-407. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095751>
 78. Birklein F, Ajit SK, Goebel A, Perez RSGM, Sommer C. Complex regional pain syndrome — phenotypic characteristics and potential biomarkers. *Nat Rev Neurol*. 2018 May;14(5):272-284. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29545626; PMCID: PMC6534418. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.20>
 79. Cuhadar U, Gentry C, Vastani N, Sensi S, Bevan S, Goebel A, Anderson DA. Autoantibodies produce pain in complex regional pain syndrome by sensitizing nociceptors. *Pain*. 2019;160(12):2855-2865. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001662>
 80. Lacagnina MJ, Heijnen CJ, Watkins LR, Grace PM. Autoimmune regulation of chronic pain. *Pain Rep*. 2021;6(1):e905. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000905>
 81. Goebel A, Andersson D, Helyes Z, Clark JD, Dulake D, Svensson C. The autoimmune aetiology of unexplained chronic pain. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103015. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103015>
 82. Dirckx M, Schreurs MW, de Mos M, Stronks DL, Huygen FJ. The prevalence of autoantibodies in complex regional pain syndrome type I. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:718201. Epub 2015 Feb 8. PMID: 25741131; PMCID: PMC4337272. <https://doi.org/10.1155/2015/718201>
 83. Zhu H, Wen B, Xu L, Huang Y. Identification of Potential Inflammation-Related Genes and Key Pathways Associated with Complex Regional Pain Syndrome. *Biomolecules*. 2023 Apr 29;13(5):772. PMID: 37238642; PMCID: PMC10216790. <https://doi.org/10.3390/biom13050772>
 84. La Croix-Fralish ML, Austin JS, Zheng FY, Levitin DJ, Mogil JS, Sternberg WF. Patterns of pain: meta-analysis of microarray studies of pain. *Pain*. 2011;152(8):1888-1898. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.04.014>
 85. Shi X, Clark JD, Kingery WS. C5a complement and cytokine signaling mediate the pronociceptive effects of complex regional pain syndrome patient IgM in fracture mice. *Pain*. 2021;162(5):1400-1415. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002150>
 86. Warwick CA, Keyes AL, Woodruff TM, Usachev YM. The complement cascade in the regulation of neuroinflammation, nociceptive sensitization, and pain. *J Biol Chem*. 2021 Sept;297(3):101085. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34411562; PMCID: PMC8446806. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101085>
 87. Birklein F, Ajit SK, Goebel A, Perez RSGM, Sommer C. Complex regional pain syndrome — phenotypic characteristics and potential biomarkers. *Nat Rev Neurol*. 2018 May;14(5):272-284. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29545626; PMCID: PMC6534418. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.20>
 88. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-366. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002130>
 89. Jeon SY, Seo S, Lee JS, Choi S-H, Lee D-H, Jung Y-H, Song M-K, Lee K-J, Kim YC, Kwon HW, Im H-J, Lee DS, Cheon GJ, Kang D-H. [11C]-(R)-PK11195 positron emission tomography in patients with complex regional pain syndrome: A pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5735. PMID: 28072713; PMCID: PMC5228673. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005735>
 90. König S, Engl C, Bayer M, Escolano-Lozano F, Rittner H, Reborn C, Birklein F. Substance P Serum Degradation in Complex Regional Pain Syndrome — Another Piece of the Puzzle? *J Pain*. 2022;23(3):501-507. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.10.005>
 91. Park JY, Ahn RS. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1557-1568. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.02.016>
 92. Yvon A, Faroni A, Reid AJ, Lees VC. Selective Fiber Degeneration in the Peripheral Nerve of a Patient With Severe Complex Regional Pain Syndrome. *Front Neurosci*. 2018 Apr 04;12:207. PMID: 29670505; PMCID: PMC5893835. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00207>
 93. Wang H, Wessendorf MW, Anderson DJ. Bradykinin produces pain hypersensitivity by potentiating spinal cord glutamatergic synaptic transmission. *J Neurosci*. 2005;25(35):7986-7992. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2393-05.2005>
 94. Cheuren PS, De Schoenmacker I, Rosner J, Brunner F, Curt A, Hubli M. Pain-autonomic measures reveal nociceptive sensitization in complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*. 2023;27(1):72-85. <https://doi.org/10.1002/ejp.2040>
 95. Bułdyś K, Górnicki T, Kałka D, Szuster E, Biernikiewicz M, Markuszewski L, Sobieszkańska M. What Do We Know about Nociceptive Pain? *Healthcare (Basel)*. 2023;11(12):1794. <https://doi.org/10.3390/healthcare11121794>
 96. De Schoenmacker I, Sirucek L, Scheuren PS, Lütolf R, Gorrell LM, Brunner F, Curt A, Rosner J, Schweinhardt P, Hubli M. Sensory phenotypes in complex regional pain syndrome and chronic low back pain—indication of common underlying pathomechanisms. *Pain Rep*. 2023;8(6):e1110. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001110>
 97. Scheuren PS, Rosner J, Curt A, Hubli M. Pain-autonomic interaction: A surrogate marker of central sensitization. *Eur J Pain*. 2020 Nov;24(10):2015-2026. <https://doi.org/10.1002/ejp.1645>
 98. Scheuren PS, Bösch S, Rosner J, Allmendinger F, K Kramer JLK, Curt A, Hubli M. Priming of the autonomic nervous system after an experimental human pain model. *J Neurophysiol*. 2023;130(2):436-446. <https://doi.org/10.1152/jn.00064.2023>

Поступила 05.02.2025

Received 05.02.2025

Принята к печати 03.03.2025

Accepted 03.03.2025

Роль TRP-каналов в развитии и течении мигрени

© А.Д. КОСАРЕВА, В.Н. НОВИКОВ, Л.Р. МИНГАЗОВА, Е.Б. КУЗНЕЦОВА, М.В. НЕМЦОВА, А.Р. АРТЕМЕНКО

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Представить анализ современных данных о нейробиологии TRP-каналов, их роли в патофизиологии мигрени, связи с клиническими проявлениями заболевания и потенциальном терапевтическом значении.

Материал и методы. Обзор исследований из баз данных PubMed, Web of Science и Scopus (2004 — март 2025 г.) с акцентом на роль полиморфных вариантов в ДНК генов TRPM8, TRPV1 и TRPA1.

Результаты. По результатам анализа источников литературы показано, что TRP-каналы играют важную роль в фундаментальных механизмах ноцицепции, нейрогенного воспаления и хронизации боли при мигрени посредством регуляции синтеза и высвобождения CGRP, а также участия в развитии болевой и температурной аллодинии. Имеется значимая ассоциация между полиморфизмами TRP-каналов (особенно rs10166942 в TRPM8 и rs222741 в TRPV1) и риском развития мигрени. Некоторыми авторами установлена корреляция определенных генетических вариантов в генах TRP-каналов с клиническими характеристиками заболевания и эффективностью терапии мигрени.

Заключение: По данным литературы, полиморфизмы в генах TRP-каналов играют определенную роль в патогенезе мигрени и могут рассматриваться в качестве потенциальных факторов прогноза для оценки течения заболевания и выбора оптимальной терапии. Необходимы дальнейшие исследования для разработки персонализированных подходов к лечению.

Ключевые слова: мигрень, TRP-каналы, генетические полиморфизмы, TRPM8, TRPV1, персонализированная медицина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Косарева А.Д. — <https://orcid.org/0009-0007-4533-0491>

Новиков В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-4087-4322>

Мингазова Л.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-6164-9810>

Кузнецова Е.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-5825-0430>

Немцова М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

Артеменко А.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>

Автор, ответственный за переписку: Артеменко Ада Равильевна e-mail: aartemenko@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Косарева А.Д., Новиков В.Н., Мингазова Л.Р., Кузнецова Е.Б., Немцова М.В., Артеменко А.Р. Роль TRP каналов в развитии и течении мигрени. *Российский журнал боли*. 2025;23(3):85–95. <https://doi.org/10.17116/pain20252303185>

The role of TRP channels in migraine

© A.D. KOSAREVA, V.N. NOVIKOV, L.R. MINGAZOVA, E.B. KUZNETSOVA, M.V. NEMTSOVA, A.R. ARTEMENKO

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To analyze modern data on TRP channel neurobiology, their role in migraine pathogenesis and potential therapeutic significance.

Material and methods. We reviewed the PubMed, Web of Science, and Scopus databases (2004 — March 2025) and focused on TRPM8, TRPV1, and TRPA1 polymorphisms.

Results. TRP channels are important in fundamental mechanisms of nociception, neurogenic inflammation and chronic pain in migraine through regulation of synthesis and release of CGRP, as well as participating in pain and temperature allodynia. There is a significant association between TRP channel polymorphisms (especially rs10166942 in TRPM8 and rs222741 in TRPV1) and the risk of migraine. Some authors established a correlation of certain genetic variants in the TRP channel genes with clinical characteristics of disease and effectiveness of migraine therapy.

Conclusion. Polymorphisms in TRP channel genes are important in pathogenesis of migraine and can be considered as potential prognostic factors for assessing the course of disease and choosing the optimal therapy. Further research is needed to develop personalized treatment approaches.

Keywords: migraine, TRP channels, genetic polymorphisms, TRPM8, TRPV1, personalized medicine.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:Kosareva A.D. — <https://orcid.org/0009-0007-4533-0491>Novikov V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-4087-4322>Mingazova L.R. — <https://orcid.org/0000-0002-6164-9810>Kuznetsova E.B. — <https://orcid.org/0000-0001-5825-0430>Nemtsova M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>Artemenko A.R. — <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>**Corresponding author:** Artemenko A.R. —e-mail: aartemenko@gmail.com**TO CITE THIS ARTICLE:**Kosareva AD, Novikov VN, Mingazova LR, Kuznetsova EB, Nemtsova MV, Artemenko AR. The role of TRP channels in migraine. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):85–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252303185>

Введение

Мигрень представляет собой распространенное неврологическое заболевание, поражающее около 14% населения в мире [1]. Это состояние характеризуется повторяющимися приступами интенсивной головной боли, сопровождающимися тошнотой, режой рвотой, фотофобией и фонофобией, что негативно влияет на качество жизни пациентов. Эпидемиология мигрени демонстрирует значительные гендерные различия с преобладанием заболевания у женщин (18–20%) в сравнении с мужчинами (6–8%) [2]. По данным исследования 2025 г. [2], распространенность мигрени в течение жизни достигает 48% и 18% у женщин и мужчин соответственно. Социально-экономическое бремя мигрени существенно: по данным Всемирной организации здравоохранения, это заболевание занимает второе место среди причин нетрудоспособности во всем мире [3]. Согласно Международной классификации головной боли (3-е издание, 2018), мигрень является одной из форм первичной головной боли и проявляется двумя основными подтипами: мигренью без ауры (70–80% случаев) и мигренью с аурой (20–30%) [4].

Нейробиология мигрени активно изучается [5]. Открытие ключевой роли кальцитонин ген-родственного пептида (**calcitonin gene-related peptide — CGRP**), в патофизиологии мигрени позволило разработать и внедрить в клиническую практику новые таргетные методы лечения, направленные на путь **CGRP**: моноклональные антитела к **CGRP** или его рецептору и низкомолекулярные антагонисты **CGRP**-рецепторов — гепанты. Кроме того, прогресс в изучении патофизиологии мигрени связан с получением доказательств значимой роли других механизмов в развитии приступов мигрени, перспективных в качестве новых терапевтических мишеней. В частности, роли рецепторов, таких как каналы транзитного рецепторного потенциала (**transient receptor potential — TRP**), которые обеспечивают чувствительность к широкому спектру физических и химических стимулов, участвуют в процессах ноцицепции, терморегуляции и нейрогенного воспаления [6, 7]. Поэтому эти ионные каналы считаются перспективными мишенями для терапевтического воздействия [6]. Например, многие исследования указывают на связь канала-рецептора **TRPM8** с мигренью [6, 8]. Этот канал экспрессируется преимущественно на периферических сенсорных нейронах и известен как рецептор холода в коже. Но также **TRPM8** экспрессируется на более глубоких висцеральных афферентных нейронах. Каким именно образом он может способствовать развитию мигрени, остается не до конца ясным.

В нашем обзоре мы собрали и проанализировали данные, посвященные изучению роли разных подтипов **TRP**-каналов в развитии и течении мигрени, в том числе особенностям генетических полиморфизмов генов **TRP**, ассоциированных с мигренью.

Материал и методы

Для подготовки данного обзора был проведен поиск научной медицинской литературы в базах данных **PubMed/MEDLINE**, **Web of Science**, **Scopus**, **Google Scholar**, **eLibrary** за период с декабря 2004 по март 2025 г. Для поиска использовались следующие ключевые слова или их сочетания: мигрень, **TRP** каналы, **TRPM8**, головная боль, ионные каналы, патофизиология мигрени, генетический полиморфизм. Были включены оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, прошедшие рецензирование статьи. Исключались из анализа тезисы конференций, неопубликованные данные, статьи без доступного полного текста. Всего было проанализировано 70 источников литературы, из них 32 оригинальных исследования, 5 систематических обзоров и метаанализов.

Результаты

Молекулярная структура и подсемейства **TRP**-каналов

Семейство каналов транзитного рецепторного потенциала (**TRP**) представляет собой группу ионных каналов, которые играют решающую роль в различных физиологических процессах, включая сенсорное восприятие, передачу сигналов клетками и ионный гомеостаз [7]. Каналы характеризуются сложной структурой, что обеспечивает их функционирование в ответ на широкий спектр раздражителей. **TRP**-каналы являются белковыми рецепторами, обеспечивающими чувствительность к различным стимулам, таким как температура, давление, свет, осмолярность, а также к некоторым эндогенным и экзогенным химическим соединениям [7, 9].

TRP-каналы имеют следующие особенности молекулярной структуры (**рис. 1**):

1. **Трансмембранные домены.** **TRP**-канал обычно состоит из шести трансмембранных сегментов (**S1—S6**) на субъединицу, аналогично потенциал-зависимым калиевым каналам. Порообразующая петля между сегментами **S5** и **S6** имеет решающее значение для ионной селектив-

- ности и стробирования (открытия/активации или закрытия/инактивации) ионных каналов [7, 10];
2. **Внутриклеточные N-терминальные и C-терминальные домены.** Обе терминали расположены внутриклеточно, причем N-терминаль часто содержит специфические домены, такие как анкириновые повторы в каналах **TRPC**, **TRPV** и **TRPA**, участвующие в модуляции сигнальных путей и поддерживающие структуру рецептора [7, 10];
 3. **TRP-бокс.** После трансмембранного сегмента **S6** во многих **TRP**-каналах обнаружен консервативный **TRP**-бокс-домен, который, как полагают, играет роль в стробировании каналов [11];
 4. **Сборка.** **TRP**-каналы образуют тетрамеры, которые могут быть как гомомерными (состоящими из идентичных субъединиц), так и гетеромерными (состоящими из разных субъединиц) [11].

В зависимости от гомологии последовательностей и структурных особенностей в семействе ионных **TRP**-каналов выделяют семь подсемейств:

- **TRPC** (каноническое подсемейство), состоящее из семи членов (**TRPC1—TRPC7**). Эти каналы широко экспрессируются во многих типах клеток различных тканей и отвечают за гомеостаз кальция и передачу сигналов (кальциевый сигналинг), внося вклад в работу сердечно-сосудистой, нервной и репродуктивной систем [7];
- **TRPM** (меластатиновое подсемейство), включающее восемь членов (**TRPM1—TRPM8**), которые вовлекаются в процессы температурной чувствительности (**TRPM8**), ферментативной активности (**TRPM2**, **TRPM6**, **TRPM7**), а также в ионную регуляцию и гомеостаз [7];
- **TRPV** (ванилоидное подсемейство), состоящее из шести членов (**TRPV1—TRPV6**), участвующих во множестве физиологических процессов, известных своей ролью в болевой чувствительности, терморегуляции (особенно в ощущении тепла) и селективности к кальцию/кальциевой абсорбции [7];

- **TRPA** (анкириновое подсемейство), состоящее из одного канала (**TRPA1**), который участвует в восприятии боли и механочувствительности [10];
- **TRPML** (муколипиновое подсемейство), состоящее из трех членов (**TRPML1—TRPML3**), которые в основном локализируются в эндосомальных мембранах и участвуют в лизосомальной функции [3, 10];
- **TRPP** (поликистиновое подсемейство), включающее два члена (**TRPP2—TRPP3**), которые участвуют в механочувствительности, контроле сложных морфогенетических процессов, в том числе в формировании правильной формы эпителиальных канальцев почек и лево-правой асимметрии органов [10];
- **TRPN** (**N** — не обладающий механочувствительностью) — канал, который имеется у беспозвоночных и участвует в механизмах проприоцепции [10].

Физиологические функции TRP-каналов

Несмотря на структурное сходство, **TRP**-каналы обладают широким функциональным разнообразием, реагируя на стимулы разных модальностей. Это разнообразие позволяет им играть важную роль во многих физиологических процессах — от сенсорного восприятия до клеточного гомеостаза [11, 12].

Передача сенсорных сигналов. **TRP**-каналы активируются различными химическими веществами, изменениями температуры и механическими воздействиями, что обеспечивает им возможность интегрировать сенсорные сигналы в организме и играть важную роль в восприятии вкуса, термощепции (терморещепции) и механотрансдукции [8, 13]. Например, **TRPM5** необходим для передачи сигналов от вкусовых рецепторов, которые активируются химическими веществами пищи [8]. В эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта **TRPV3** и **TRPV4** регулируют целостность тканей и реагируют на температур-

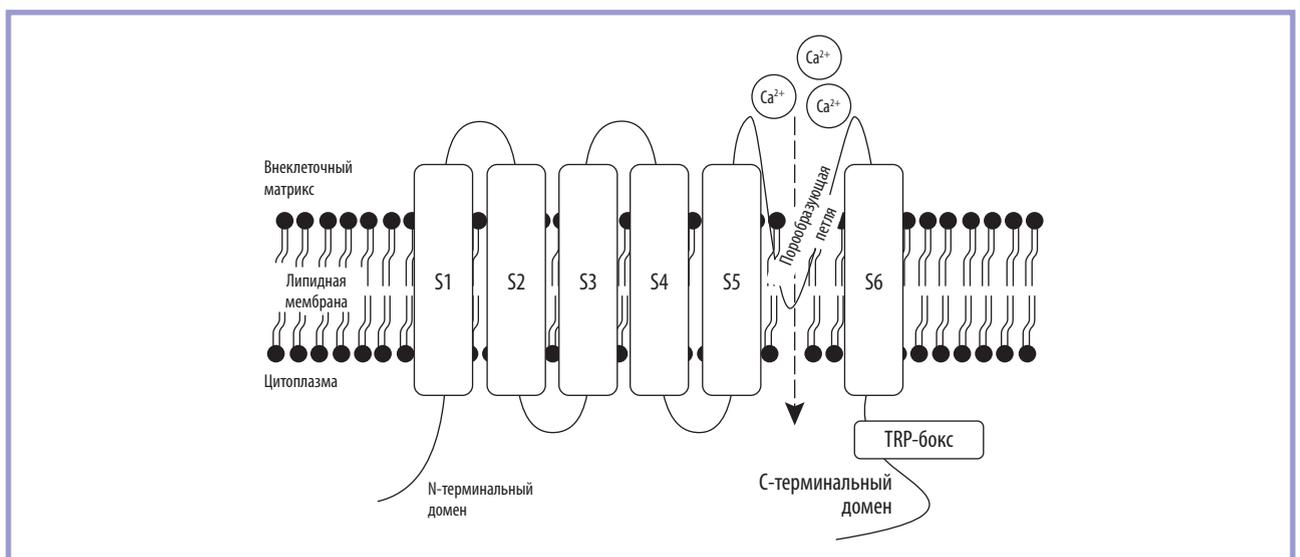


Рис. 1. Схема канала транзиторного рецепторного потенциала (TRP).

Изображение смоделировано с применением BioRender.com. S1—S6 — трансмембранные сегменты; Ca²⁺ — ионы кальция.

Fig. 1. Scheme of the transient receptor potential (TRP) channel.

The image was created in BioRender.com. S1—S6 — transmembrane segments; Ca²⁺ — calcium ions.

TRP-каналы, участвующие в терморепреции [18—20] TRP channels involved in thermoreception [18—20]

Семейство	Канал	Температура активации	Комментарий
TRPV	TRPV1	~43°C	Активируется опасными для организма температурами, а также капсаицином
	TRPV2	>52°C	Активируется при экстремально высоких температурах (маркер крайне высоких температур)
	TRPV3	23—39°C	Реагирует на высокие температуры, что способствует детекции сравнительно безопасного тепла
	TRPV4	27—39°C	Активируется при высоких температурах, аналогично TRPV3, и участвует в определении тепла
TRPM	TRPM3	40°C	Активируется при высоких температурах, отвечает за ощущение тепла и боли
	TRPM4	37°C	Активируется при относительно высоких температурах
	TRPM5	15—35°C	Активируется при широком диапазоне температур
	TRPM8	<26°C	Активируется при низких температурах и при воздействии ментола
TRPA	TRPA1	—	Обладает бимодальной термочувствительностью, может реагировать как на холод, так и на тепло. Пороговые значения активации при нагревании — при 30 °C
TRPC	TRPC5	~25°C	Крайне чувствителен к охлаждению ниже 37 °C

ные колебания, обеспечивая терморепрецию [14]. TRPA1 в фибробластах и иммунных клетках модулирует воспалительные реакции, связывая сенсорные сигналы с иммунным ответом [14].

Ноцицепция. TRP-каналы играют ключевую роль в передаче болевых сигналов. Активация каналов TRPV1 и TRPA1 в ноцицептивных нейронах запускает целый каскад реакций в ответ на повреждение тканей или воспаление [8, 12, 15—17]. Так, TRPA1 участвует в передаче болевых сигналов, возникающих при воздействии холода и в условиях окислительного стресса [15, 16], в то время как TRPV1 — при воздействии капсаицина и тепловых стимулов [12, 17]. Необходимо отметить, что агонисты TRP-каналов, такие как капсаицин и ментол, способны оказывать противоболевой эффект через модулирование опиоидных рецепторов [15, 17].

Терморегуляция. TRP-каналы играют важную роль в организме, выступая в качестве «молекулярных термометров». Каждое подсемейство TRP-каналов имеет собственные пороговые значения тепловой активации, что делает их важными агентами термочувствительности в определенных температурных диапазонах (таблица).

Нейрогенное воспаление. Нейрогенное воспаление представляет собой процесс двунаправленного взаимодействия между клетками нервной и иммунной систем с активным участием широкого спектра биологически активных веществ [21]. Со стороны TRP-каналов основными участниками в этом процессе являются TRPA1 и TRPV1, которые располагаются на сенсорных нейронах и играют важнейшую роль в восприятии болевых сигналов и регуляции воспалительных процессов [22]. TRPA1 активируется различными провоспалительными молекулами и играет ключевую роль в гипералгезии. Активация канала усиливает воспалительный ответ, способствуя высвобождению медиаторов воспаления и увеличивая проницаемость сосудов [23].

Канал TRPM8

Одним из каналов, роль которого активно изучается при мигрени, является TRPM8. Этот канал входит в подсемей-

ство M, экспрессируется преимущественно C-волоками периферических сенсорных нервов и является основным терморепректором, отвечающим за клеточные и поведенческие реакции на низкую температуру и воздействие охлаждающих агентов (рецептором холода и ментола) [23—25]. Кроме того, TRPM8 участвует в передаче сигналов холода и влажности от кожи человека через взаимодействие с Aδ-холодовыми терморепрепторами [25].

Хотя TRPM8 известен как рецептор холода в коже, он также экспрессируется на более глубоких висцеральных афферентных нейронах. Этот неселективный катионный канал отвечает за поддержание баланса ионов кальция в организме, представлен во многих органах и тканях и участвует в регуляции процессов деления, миграции и гибели клеток, воспалительных реакциях, иммуномодуляции, боли и сокращения мышечных клеток сосудов. Существует широкий спектр заболеваний, связанных с этими каналами, включая мигрень, синдром раздраженного кишечника, различные онкологические заболевания, синдром сухого глаза, зуд, хронический кашель и другие [25].

TRPM8 имеет сложную структурно-функциональную организацию с формирующимися ионный канал трансмембранными доменами (рис. 2).

Температурным сенсором выступает C-концевой домен (CTD), который при охлаждении изменяет свою структуру, чем стабилизирует открытое состояние канала [26]. Особое расположение дистального карбоксильного концевой домена позволяет CTD преобразовывать конформационные изменения от цитозольного кольца к воротам пор. Область со скрученной спиралью функционирует как переключатель изменения конформации, активируемый холодом или ментолом. Домен преобразует снижение температуры в механическую силу, которая распространяется через аллостерическую сеть, в конечном счете перекрывая путь ионной проводимости [23, 27].

TRPM8 активируется при воздействии холодого стимула (<25 °C) или при связывании ментола или других охлаждающих веществ с трансмембранными доменами (эффект имитации охлаждения), что приводит к сворачиванию CTD и открытию канала [25, 26]. Активация этого

канала приводит к ощущению холода или боли. При повышении температуры или отсутствии лигандов, наоборот, происходит инактивация TRPM8, при этом CTD восстанавливает свою прежнюю структуру (разворачивается) и канал закрывается.

Взаимодействие TRP-каналов кальцитонин ген-родственного пептида (CGRP)

Последние достижения в области нейроиммунологии позволили выявить важнейшие механизмы, с помощью которых TRP-каналы регулируют высвобождение и передачу сигналов CGRP — нейропептида, играющего центральную роль в ноцицепции, нейрогенном воспалении и хронических болевых синдромах, в том числе при мигрени. Например, установлено, что каналы TRPV1, TRPA1 и TRPV4 действуют как полимодальные сенсоры к различным патогенным стимулам, инициируя кальций-зависимый экзоцитоз CGRP различными путями. Активация TRP-каналов запускает внутриклеточные каскады с участием кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CaMK) и цАМФ-ответного элемента, активирующего белок (CREB). Эти процессы

повышают синтез CGRP и усиливают его высвобождение из периферических и центральных окончаний сенсорных нейронов [28, 29].

TRPV1 чувствительны к pH в диапазоне от 5,4 до 6,8, что является важной характеристикой воспалительных процессов, при которых возникает локальный ацидоз. Кислотная активация TRPV1 увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} с 50 нМ до >1 мкМ в течение миллисекунд, непосредственно запуская высвобождение CGRP из везикул [28, 29]. Хроническая активация TRPV1 вызывает усиление транскрипции CGRP посредством кальмодулин-зависимой киназы II (CaMKII) за счет фосфорилирования CREB по Ser133. В нейронах спинальных ганглиев воздействие кислоты повышает уровень ядерного фосфо-CREB в 3,2 раза в течение 30 мин, что коррелирует с повышением мРНК CGRP в 2,8 раза [28]. Тем самым достигается увеличение синтеза CGRP, в том числе при хроническом воспалении. Например, в моделях эндометриоза коэкспрессия TRPV1/CGRP увеличивается в 3,5 раза в нервных волокнах, иннервирующих очаг поражения, что коррелирует с повышенным уровнем CGRP в брюшине [30]. Эти данные указывают на важную роль оси «TRPV1—CGRP» в патогенезе эндометриоза и связанного с ним болевого синдрома.

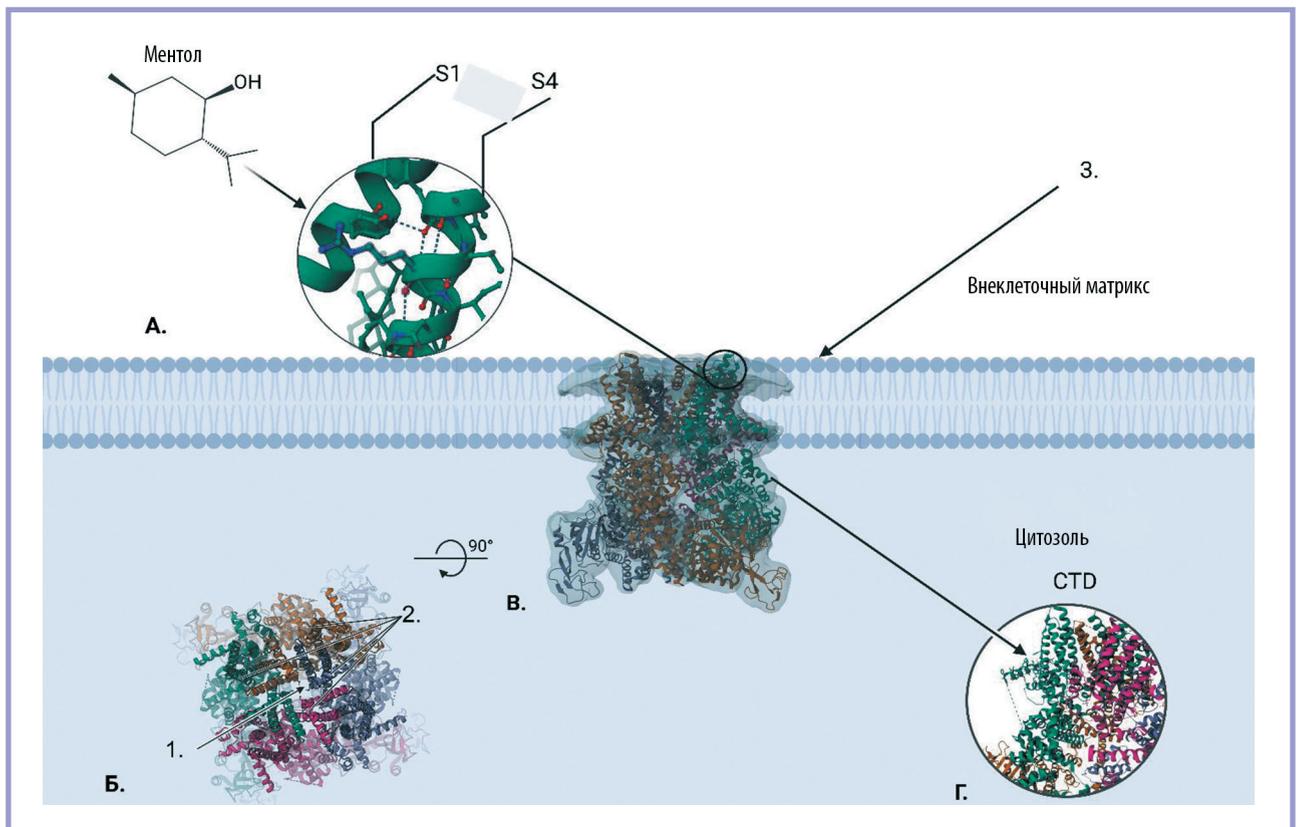


Рис. 2. Строение ионного канала TRPM8 и процесс его связывания с ментолом.

Изображение смоделировано с применением BioRender.com. А — сайт связывания TRPM8 с ментолом; Б — субъединицы в поверхностном виде; В — структура и расположение TRPM8 на плазматической мембране; Г — дистальный карбоксильный концевой домен (CTD); 1 — пора канала; 2 — субъединицы канала; 3 — липидная мембрана; S1 — трансмембранная спираль 1, формирующий канал сегмент; S4 — трансмембранная спираль 4, формирующий канал сегмент.

Fig. 2. Structure of ion channel TRPM8 and the process of binding to menthol.

Note. The image was created in BioRender.com. A — site of TRPM8 binding to menthol; Б — subunits in surface view; В — structure and location of TRPM8 on membrane; Г — distal carboxyl terminus domain (CTD); 1 — channel pore; 2 — channel subunits; 3 — lipid membrane; S1 — transmembrane helix 1; S4 — transmembrane helix 4.

В моделях болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) экспрессия **TRPV4** в нейронах тригеминального ганглия, иннервирующих ВНЧС, увеличивается в 2,4 раза, при этом более половины этих нейронов также экспрессируют **CGRP** [31]. Кроме того, одновременно повышается экспрессия **TRPV4** и в других сенсорных нейронах тригеминального ганглия (нейронах, экспрессирующих в том числе **CGRP**), что в условиях нейрогенного воспаления приводит к гиперчувствительности/аллодинии соседних с ВНЧС структур [31]. Экспериментальные исследования показывают, что активация **TRPV4** повышает уровень внутриклеточного Ca^{2+} в нейронах тройничного ганглия на 320 ± 45 нМ, вызывая слияние везикул **CGRP** в течение $5,3 \pm 1,1$ с [31]. Блокада **TRPV4** снижает гипералгезию мышц на 72% в моделях мышечных травм, параллельно снижая уровень **CGRP** в плазме крови на 65% [31]. **TRPA1** также играет существенную роль в регуляции высвобождения **CGRP**, особенно в контексте нейрогенного воспаления и окислительного стресса. **TRPA1** активируется различными раздражителями, включая активные формы кислорода, альдегиды и другие продукты окислительного стресса, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и последующему высвобождению **CGRP** из периферических окончаний сенсорных нейронов [32]. В моделях воспалительной боли показано, что блокада **TRPA1** снижает уровень **CGRP** в тканях на 45–60% и значительно уменьшает болевые реакции [32, 33].

При мигрени экспериментальные исследования роли **TRPM8** в патогенезе заболевания с использованием животных моделей показали участие данного ионного канала на уровне тройничного ганглия, что приводит к увеличению экспрессии и высвобождения **CGRP**, а также на центральном уровне — в процессах возникновения и поддержания распространяющейся корковой деполаризации и нейровоспаления [34].

Периферическая сенситизация и хроническая боль

Взаимодействие **TRP**-каналов и **CGRP** играет ключевую роль в развитии периферической сенситизации, характерной для различных патологических состояний. При мигрени активация **TRPV1** и **TRPA1** в тригеминальных нейронах приводит к высвобождению **CGRP**, вызывая вазодилатацию менингеальных сосудов и нейрогенное воспаление [34]. При других хронических болевых расстройствах взаимодействие **TRP**-каналов и **CGRP** также играет важную роль. Так, повышенная экспрессия **TRPV4** и **CGRP** способствует развитию хронической орофациальной боли при дисфункции ВНЧС [31]. Коэкспрессия **TRPV1** и **CGRP** в нервных волокнах, иннервирующих эндометриодные очаги, коррелирует с интенсивностью боли при эндометриозе [30]. При воспалительных заболеваниях кишечника активация **TRPV1** и **TRPA1** в энтеральных нейронах увеличивает высвобождение **CGRP**, поддерживая нейрогенный компонент воспалительного процесса в кишечнике [35].

Модуляция иммунных реакций

Помимо прямого влияния на ноцицепцию ось «**TRP**—**CGRP**» модулирует иммунные реакции посредством взаимодействия с иммунными клетками. Так, **CGRP**, высвобож-

даемый при активации **TRP**-каналов, влияет на функцию дендритных клеток, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин (**IL**)-12, фактор некроза опухоли (**TNF**)- α) и усиливая секрецию противовоспалительных цитокинов (**IL**-10) [36]. В моделях кожного воспаления активация **TRPV1** приводит к высвобождению **CGRP**, который модулирует миграцию и активацию тучных клеток и макрофагов [37]. Способствуя дифференцировке Т-хелперов 2-го типа и подавляя функцию Т-хелперов 1-го типа, **CGRP** влияет на Т-клеточный иммунитет [36].

Генетические факторы мигрени.

Полиморфные варианты гена **TRPM8** и их связь с развитием заболевания

Исследования в области генетики мигрени расширили представления о заболевании, продемонстрировав, что это заболевание имеет выраженную связь с наследственностью. Генетические исследования, включая полногеномные ассоциативные исследования (**GWAS**), выявили более 40 генетических локусов, сопряженных с повышенным риском развития мигрени [38–43]. Ключевое место занимают работы по изучению генов, связанных с регуляцией сосудистого тонуса, нейрональной возбудимости и воспалительных процессов при мигрени. Например, ассоциации полиморфных вариантов в генах **TRPM8**, **TRPV1** и **TRPA1**, кодирующих **TRP**-каналы, были обнаружены у пациентов с мигренью, что подтвердило их роль в модуляции болевой чувствительности и сенситизации тригеминоvascularной системы [44]. Эти каналы участвуют в восприятии внешних стимулов, таких как холод, тепло и химические раздражители, что может объяснить связь между генетическими вариантами и повышенной чувствительностью к некоторым из триггеров мигрени.

Ген **TRPM8** у человека локализован на длинном плече второй хромосомы (2q37), имеет длину 102 124 пар оснований и состоит из 26 экзонов (из них 24 кодирующих). Ген **TRPM8** кодирует белок длиной 1104 аминокислоты с молекулярным весом около 128 kDa [45]. В активации каналов **TRPM8** особую роль занимают холод, деполаризация мембраны, ментол, изменение осмолярности и ицилин [46]. Известно, что рецепторы **TRPM8** вовлечены в развитие холодовой аллодинии, в том числе после воспаления или травмы нерва [47]. Кроме того, некоторые исследования указывают на корреляцию между специфическими однонуклеотидными полиморфизмами в гене, кодирующем **TRPM8**, и развитием мигрени, что позволяет рассматривать **TRPM8** как новую потенциальную мишень для лечения этого инвалидирующего заболевания.

Однонуклеотидные полиморфизмы (**SNPs**) — это наиболее распространенный тип нуклеотидных замен генома человека [48]. Подавляющая часть известных **SNP** в геноме человека не оказывают какого-либо воздействия на фенотип, поскольку локализуются в некодирующей области. Однако некоторые полиморфные варианты способны приводить к изменению уровня генной экспрессии. Известны исследования в области фармакогеномики, посвященные эффективности той или иной терапевтической стратегии при сопоставлении с фенотипом заболевания и генотипом определенных полиморфизмов [49]. Некоторые **SNP** потенциально рассматривают в качестве генетических факторов, связанных с выбором оптимального лечения сложных забо-

леваний [50]. Ниже мы рассматриваем полиморфизмы гена *TRPM8*, показавшие потенциал в связи с повышенным риском возникновения и с особенностями течения мигрени.

Полиморфизмы гена *TRPM8*

rs10166942 T/C. В 2011 г. в ходе полногеномного ассоциативного исследования (**GWAS**) при анализе, включающем пациентов европейского происхождения с мигренью ($n=5122$) и контрольную группу ($n=18\ 108$), были выявлены три генетических локуса: **rs2651899** (1p36.32, *PRDM16*), **rs10166942** (2q37.1, *TRPM8*) и **rs11172113** (12q13.3, *LRP1*), которые показали значимую связь с развитием мигрени. Одним из этих локусов стал полиморфизм **rs10166942**, расположенный в некодирующей области вблизи гена *TRPM8* [50]. Подтверждение достоверной ассоциации **rs10166942** доказывает большое значение гена *TRPM8* для развития и течения мигрени. Однако на выборке пациентов из Пакистана для данного полиморфизма был показан менее значимый результат: разница в генотипическом распределении **rs10166942** между группой больных мигренью и контрольной группой не была признана статистически значимой ($p=0,0512$), но на аллельном уровне она показала ассоциацию между исследованными группами [51]. В другом исследовании, на японской популяции, не удалось доказать связь полиморфизма **rs10166942** с мигренью [52]. Однако, согласно результатам метаанализа 2022 г., при изучении общей группы пациентов с мигренью данный полиморфизм показал значимую ассоциацию с протективным эффектом для пациентов с генотипом **CC** или генотипом **TT**. При этом гетерозиготный генотип **CT** в этом исследовании был ассоциирован, наоборот, с повышенным риском развития мигрени [53]. Не было выявлено ассоциации между группой мигрени с аурой и распределением полиморфизма. Однако авторы отмечают значительное повышение риска развития мигрени без ауры у пациентов с генотипом **CC**, так же как и у пациентов с гетерозиготным генотипом **CT**.

Полиморфизм **rs10166942 T/C** расположен на хромосоме **chr2:233916448** (<https://genome-euro.ucsc.edu>), рядом с геном, кодирующим *TRPM8*-рецептор. Интересно, что у носителей аллели **rs10166942 C** снижена экспрессия *TRPM8* и снижена чувствительность к холодовым стимулам [54]. Исследователи описывают возможное возникновение данной аллели в странах Африки и дальнейшую ее эволюцию вплоть до стран Северной Европы [55]. Также отмечено, что определенная полиморфная аллель **rs10166942** больше характерна для популяций, проживающих в жарких странах. Это исследование подтвердило актуальность теории, что носители аллели пониженного риска мигрени имеют пониженную чувствительность к холодовым стимулам и что *TRPM8* действует как холодовый термосенсор и датчик холодовой боли у людей [54, 55]. Снижение экспрессии и функции *TRPM8* лежит в основе «защиты» от развития мигрени у носителей **rs10166942[C]**. Поэтому считается оправданным рассмотрение антагонистов *TRPM8* в качестве потенциальных средств терапии мигрени, что требует дальнейшего изучения [54].

rs7577262 G/A. Полиморфизм **rs7577262 G/A** расположен на хромосоме **chr2:234818869** (<https://genome-euro.ucsc.edu>), ближе к центромере и дальше от гена *TRPM8* по сравнению с **rs10166942**. Исследование 2023 г. на китайской популяции выявило корреляцию между полиморфизмом

rs7577262 и распространенностью тревожного расстройства у пациентов с мигренью [56]. Риск развития мигрени с аурой в данной популяции был повышен у пациентов с этим полиморфизмом, однако полученные корреляционные значения не сохранили достоверность различий при введении поправки Бонферрони. В заключении исследователи отметили повышенный риск коморбидности (тревожности) у пациентов с мигренью, обладающих полиморфизмом **rs7577262**. При обратном сравнении выборки пациентов с депрессией и тревожностью этот генотип показал ту же ассоциацию с развитием мигрени. Однако необходимо отметить, что при изучении китайской выборки риск мигрени не был связан с данным полиморфизмом у этнической популяции Ши [57]. При этом в более ранних исследованиях при изучении полиморфизмов у пациентов с мигренью было отмечено, что именно этот вариант ассоциирован с повышенным риском возникновения мигрени, вне зависимости от ее формы, но не коррелировал с конкретными фенотипическими различиями [58].

В литературе отмечено значение данного полиморфизма в адаптации к холодному климату популяций восточноазиатского происхождения [59]. Аллель **rs7577262[G]** ассоциирована с повышением артериального давления на холодовый прессорный тест [60]. Этот механизм обусловлен в первую очередь альфа-адренергической вазоконстрикцией, что объясняет значение данной аллели для адаптации популяции, а также она может иметь значение при мигрени с учетом тригеминоvascularного механизма и патогенеза формирования ауры.

rs17862920 C/T. Полиморфный вариант **rs17862920** расположен в **chr2:234827995**, в некодирующей области первого интрона гена *TRPM8*, и наиболее подробно изучен в связи с развитием мигрени на примере китайской популяции [56]. Исследователи отмечают наибольшую значимость полиморфизма **rs17862920** в общих группах с мигренью (с аурой и без ауры) или в группах с мигренью без ауры. Также отмечено его значение в возникновении коморбидности (депрессивного расстройства) у пациентов с мигренью. Полиморфная аллель **rs17862920[T]** была описана как ассоциированная с пониженным риском мигрени [54], при этом исследованные пациенты с данным фенотипом чаще были носителями полиморфной аллели **rs10166942[C]**, что демонстрирует определенный гаплотип.

Аллель **rs17862920[C]**, предрасполагающая к мигрени, чаще встречается в популяциях северных широт. Также было показано, что **rs17862920** ассоциируется с чувствительностью к боли при холоде у жителей северных стран — финнов и норвегов, причем носители аллели **C** оказались более восприимчивы [61].

На сегодняшний день существуют некоторые ограничения в полученных знаниях по данным исследованиям. Например, функциональная неопределенность обнаруженных полиморфизмов: **rs17862920** расположен в интронной области и, хоть он и может влиять на альтернативный сплайсинг мРНК [62], его роль в патофизиологии мигрени требует дальнейшего изучения. Также многие ассоциативные исследования не подтверждены экспериментальными данными, что затрудняет понимание причинно-следственных связей и требует продолжения исследований.

На сегодняшний день остаются нерешенными многие вопросы. Как именно полиморфизмы *TRPM8* (например, **rs7577262**) влияют на экспрессию или функцию канала в тригеминоvascularной системе? Существует ли вза-

и взаимодействие между генетическими вариантами *TRPM8* и внешними триггерами мигрени (холод, ментол)? Могут ли полиморфизмы *TRPM8* объяснить различия в ответе на терапию, например на препараты, содержащие ментол? Какова роль вариантов *TRPM8* в развитии редких подтипов мигрени? Для получения ответов на эти и другие вопросы необходимо продолжение исследований.

Кроме того, из данных литературы видно, что наиболее полно характеристика полиморфных вариантов, ассоциированных с развитием мигрени, проведена на популяциях пациентов из Китая и других стран. Для выяснения влияния ассоциированных генов на механизмы развития мигрени у российских пациентов необходимо провести анализ частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *TRPM8* на выборке наших пациентов. Достаточно часто генетические особенности различных этнических групп и выборки пациентов могут влиять на механизмы развития патологических состояний и ослаблять или усиливать связь с ассоциированными генами.

Ген *TRPM8* и мигрень: потенциальное диагностическое значение и терапевтические перспективы

Полиморфизмы гена *TRPM8* могут служить потенциальными генетическими факторами для выявления пациентов с повышенной предрасположенностью к мигрени. Например, исследования показали, что определенные аллели *TRPM8* связаны с повышенной чувствительностью к холодным стимулам, что может объяснить, почему у некоторых пациентов холод является триггером мигрени [63]. Экспериментальное исследование на животной модели 2016 г. показало, что при местном нанесении активатора *TRPM8* ицилина на твердую мозговую оболочку провоцировалось возникновение аллодинии, однако при предварительном использовании суматриптана (противомигренозного препарата) реакция аллодинии ослабевала [64]. В другом исследовании было установлено, что абляция экспрессирующих *CGRP*- α сенсорных нейронов усиливает *TRPM8*-опосредованный поведенческий ответ на холодную стимуляцию у мышей [65]. Эти данные подчеркивают роль *TRPM8*-каналов в механизмах сенситизации и делают их потенциальными маркерами для стратификации пациентов по фенотипам мигрени.

Полиморфные варианты *TRPM8* также могут иметь связь с прогнозом. Например, носители определенных аллелей и генотипов могут иметь более тяжелое течение мигрени, включая увеличение частоты и продолжительности приступов [42]. Это связано с тем, что *TRPM8*-рецепторы участвуют в регуляции сосудистого тонуса и нейрональной активности и их дисфункция может способствовать развитию хронической мигрени. Таким образом, анализ полиморфных вариантов гена *TRPM8* может помочь в прогнозировании клинического течения заболевания и открывает новые возможности для персонализированного подхода к выбору оптимальной стратегии лечения мигрени. Например, пациенты с определенными вариантами *TRPM8* могут лучше отвечать на терапию, направленную на модуляцию активности *TRPM8*-каналов. Так, активаторы *TRPM8*, такие как ментол и его аналоги, уже используются для облегчения боли при мигрени, что подтверждает их потенциал в качестве терапевтических агентов [66]. В настоящее время изучаются другие соединения, которые способны избирательно ак-

тивировать или ингибировать *TRPM8*, что может стать основой для разработки новых препаратов для лечения мигрени [67]. Однако избирательная модуляция *TRPM8*-каналов требует дальнейших исследований для минимизации побочных эффектов, таких как гиперчувствительность к холоду. Кроме того, понимание генетических особенностей пациентов может помочь в выборе уже существующих препаратов, таких как блокаторы кальциевых каналов или антагонисты *CGRP*, которые могут косвенно влиять на активность *TRPM8*-каналов [68]. Для пациентов с рефрактерной мигренью перспективно применение комбинированной терапии, направленной на несколько молекулярных мишеней, включая *TRPM8*. Например, сочетание антагонистов *CGRP* с модуляторами *TRPM8* может усилить терапевтический эффект за счет одновременного воздействия на разные звенья патофизиологии мигрени [69].

С развитием генетических исследований становится возможным подбор терапии на основе индивидуальных генетических особенностей пациента. Вероятно, такая возможность появится и у пациентов с мигренью. Например, пациенты с определенной аллелью полиморфизма в гене *TRPM8* смогут лучше отвечать на терапию, направленную на модуляцию активности этих каналов. *TRPM8*-каналы — потенциальная мишень для новых анальгетиков [70, 71]. Некоторые активаторы *TRPM8* (например, *WS-12*) уже проходят доклинические испытания в качестве средств для купирования приступа мигрени [50].

Заключение

Мигрень — распространенное дезадаптирующее первичное неврологическое заболевание, сложные механизмы развития которого остаются не до конца ясны и продолжают активно изучаться. Прогресс в изучении патофизиологии мигрени связан не только с открытием ключевой роли *CGRP*, что привело к разработке и внедрению в клиническую практику таргетной анти-*CGRP* терапии, но и с получением доказательств значимости других механизмов. В частности, роли каналов транзитного рецепторного потенциала (*transient receptor potential — TRP*), которые участвуют в процессах ноцицепции, нейrogenного воспаления и терморегуляции, обеспечивая чувствительность к широкому спектру физических и химических стимулов. В настоящем обзоре представлены современные данные о нейробиологии *TRP*-каналов, их роли в патофизиологии мигрени и некоторых других хронических болевых расстройств, обсуждаются генетические аспекты и связь с клиническими проявлениями заболевания, а также потенциальное терапевтическое значение.

TRP-каналы играют важную роль в регуляции синтеза и высвобождения *CGRP*, что имеет фундаментальное значение для понимания механизмов ноцицепции, нейrogenного воспаления и хронизации боли. Каналы *TRPV1*, *TRPA1* и *TRPV4* функционируют как полимодальные сенсоры, активация которых приводит к кальций-зависимому экзоцитозу *CGRP* и усилению его синтеза через сигнальные пути, включающие *CaMKII* и *CREB*. Взаимодействие *TRP*-каналов и *CGRP* имеет важное значение в патогенезе различных болевых синдромов. Это особенно важно для мигрени, в развитии которой роль *CGRP* является ключевой. Таргетирование оси *TRP*-каналов и *CGRP* представляет собой перспективное направление в разработке но-

вых методов лечения мигрени и других хронических болевых расстройств, а также воспалительных заболеваний.

Генетические варианты *TRPM8*, включая полиморфизмы rs10166942, rs7577262 и rs17862920, демонстрируют значимую связь с риском развития мигрени, особенно ее подтипов с аурой и хронической формы. Эти *SNPs* влияют на функциональную активность *TRPM8*-каналов, участвующих в восприятии холода, модуляции болевой чувствительности и нейровоспалении. Однако результаты исследований остаются противоречивыми из-за этнической гетерогенности популяций, различий в дизайне исследований (например, по размеру выборки) и сложного взаимодействия генов с факторами окружающей среды, такими как температурные триггеры. Несмотря на это, *TRPM8* подтверждает свою роль как ключевого молекулярного игрока в патофизиологии мигрени. Полиморфизмы *TRPM8* имеют высокий потенциал в качестве биомаркеров для стратификации пациентов по риску развития мигрени

и прогнозирования ее течения, мишеней для персонализированной терапии (носители определенных аллелей могут лучше отвечать на препараты, модулирующие *TRPM8*), а также *TRPM8*-каналы наряду с *CGRP* становятся ключевыми мишенями для инновационных анальгетиков.

В перспективах исследований, предполагаем, будет главенствовать междисциплинарный подход с интеграцией генетики, нейровизуализации и электрофизиологии для изучения роли *TRP* в сенситизации тригеминоvascularной системы и в других механизмах развития мигрени. Необходимо дальнейшие исследования для создания единых протоколов фенотипирования мигрени с учетом генетических данных для прогнозирования течения заболевания и выбора оптимальной персонализированной терапии мигрени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(2):109–117. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00763-1>
- Fitzek MP, Boucherie DM, de Vries T, Handtmann C, Fathi H, Raffaeli B, MaassenVanDenBrink A. Migraine in men. *J Headache Pain*. 2025 Jan 03;26(1):3. PMID: 39754046; PMCID: PMC11697684. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01936-7>
- Shapiro RE, Nicholson RA, Seng EK, Buse DC, Reed ML, Zagar AJ, Ashina S, Muenzel EJ, Hutchinson S, Pearlman EM, Lipton RB. Migraine-Related Stigma and Its Relationship to Disability, Interictal Burden, and Quality of Life: Results of the OVERCOME (US) Study. *Neurology*. 2024;102(3):e208074. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000208074>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Rattanawong W, Rapoport A, Srikiatkachorn A. Neurobiology of migraine progression. *Neurobiol Pain*. 2022;12:100094. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2022.100094>
- Schumacher MA. Transient receptor potential channels in pain and inflammation: therapeutic opportunities. *Pain Pract*. 2010;10(3):185–200. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00358.x>
- Zheng J. Molecular mechanism of TRP channels. *Compr Physiol*. 2013;3(1):221–242. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120001>
- Yang F, Sivils A, Cegielski V, Singh S, Chu X-P. Transient Receptor Potential (TRP) Channels in Pain, Neuropsychiatric Disorders, and Epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(5):4714. <https://doi.org/10.3390/ijms24054714>
- Aroke EN, Powell-Roach KL, Jaime-Lara RB, Tesfaye M, Roy A, Jackson P, Joseph PV. Taste the Pain: The Role of TRP Channels in Pain and Taste Perception. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5929. <https://doi.org/10.3390/ijms21165929>
- Zhang M, Ma Y, Ye X, Zhang N, Pan L, Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):261. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01464-x>
- Huang J, Korsunsky A, Yazdani M, Chen J. Targeting TRP channels: recent advances in structure, ligand binding, and molecular mechanisms. *Front Mol Neurosci*. 2024;16:1334370. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1334370>
- Denner AC, Vogler B, Messlinger K, De Col R. Role of transient receptor potential ankyrin 1 receptors in rodent models of meningeal nociception — Experiments in vitro. *Eur J Pain*. 2017;21(5):843–854. <https://doi.org/10.1002/ejp.986>
- Numazaki M, Tominaga M. Nociception and TRP Channels. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004;3(6):479–485. <https://doi.org/10.2174/1568007043336789>
- Moayed Y, Michlig S, Park M, Koch A, Lumpkin EA. Localization of TRP Channels in Healthy Oral Mucosa from Human Donors. *eNeuro*. 2022;9(6):ENEURO.0328–21.2022. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0328-21.2022>
- Semizoglou E, Gentry C, Vastani N, Stucky CL, Andersson DA, Bevan S. TRPA1 analgesia is mediated by kappa opioid receptors. *bioRxiv*. 2022:2022.09.01.506151. <https://doi.org/10.1101/2022.09.01.506151>
- Enciso-Pablo Ó, Méndez-Reséndiz KA, Rosenbaum T, Morales-Lázaro SL. Nociceptive TRP channels and sex steroids. In: IntechOpen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95552>
- Argôlo IPR, Parisi JR, Silva JRTD, Silva MLD. Participation of Potential Transient Receptors in the Antinociceptive Effect of Pharmacopuncture. *J Acupunct Meridian Stud*. 2022;15(2):105–113. <https://doi.org/10.51507/j.jams.2022.15.2.105>
- Vay L, Gu C, McNaughton PA. The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications. *Br J Pharmacol*. 2012;165(4):787–801. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01601.x>
- Tominaga M. *The Role of TRP Channels in Thermosensation*. In: Liedtke WB, Heller S, eds. TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades. CRC Press; 2007. <https://doi.org/10.1201/9781420005844-29>
- Lezama-García K, Mota-Rojas D, Pereira AMF, Martínez-Burnes J, Ghezzi M, Domínguez A, Gómez J, de Mira Geraldo A, Lendez P, Hernández-Avalos I, Falcón I, Olmos-Hernández A, Wang D. Transient Receptor Potential (TRP) and Thermoregulation in Animals: Structural Biology and Neurophysiological Aspects. *Animals (Basel)*. 2022;12(1):106. <https://doi.org/10.3390/ani12010106>
- Кучер А.Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19(2):171–181. Kucher AN. Neurogenic inflammation: biochemical markers, genetic control and diseases. *Byulleten sibirskoj meditsiny*. 2020;19(2):171–181. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-171-181>
- Логашина Ю.А., Королькова Ю.В., Козлов С.А., Андреев Я.А. TRPA1 канал — регулятор нейрогенного воспаления и боли: структура, функция, роль в патофизиологии, терапевтический потенциал лигандов. *Биохимия*. 2018;84(2):172–190. Logashina YuA, Korolkova YuV, Kozlov SA, Andreev YaA. TRPA1 channel as a regulator of neurogenic inflammation and pain: structure, function, role in pathophysiology, and therapeutic potential of ligands. *Biokhimiya*. 2019;84(2):101–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0320972519020027>
- Palchevskiy S, Czarnocki-Cieciura M, Vistoli G, Gervasoni S, Nowak E, Beccari AR, Nowotny M, Talarico C. Structure of human TRPM8 channel. *Commun Biol*. 2023;6(1):1065. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05425-6>
- Typolt O, Filingeri D. Evidence for the involvement of peripheral cold-sensitive TRPM8 channels in human cutaneous hyposensation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020;318(3):R579–R589. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00332.2019>

25. Liu Y, Qin N. TRPM8 in health and disease: cold sensing and beyond. *Adv Exp Med Biol.* 2011;704:185-208. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0265-3_10
26. Díaz-Franulic I, Raddatz N, Castillo K, González-Nilo FD, Latorre R. A folding reaction at the C-terminal domain drives temperature sensing in TRPM8 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(33):20298-20304. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004303117>
27. Xu L, Han Y, Chen X, Aierken A, Wen H, Zheng W, Wang H, Lu X, Zhao Z, Ma C, Liang P, Yang W, Yang S, Yang F. Molecular mechanisms underlying menthol binding and activation of TRPM8 ion channel. *Nat Commun.* 2020 July 29;11(1):3790. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17582-x>
28. Nakanishi M, Hata K, Nagayama T, Sakurai T, Nishisho T, Wakabayashi H, Hiraga T, Ebisu S, Yoneda T. Acid activation of Trpv1 leads to an up-regulation of calcitonin gene-related peptide expression in dorsal root ganglion neurons via the CaMK-CREB cascade: A potential mechanism of inflammatory pain. *Mol Biol Cell.* 2010;21(15):2568-2577. <https://doi.org/10.1091/mbc.E10-01-0049>
29. Puthumana EA, Muhamad L, Young LA, Chu XP. TRPA1, TRPV1, and Caffeine: Pain and Analgesia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7903. <https://doi.org/10.3390/ijms25147903>
30. Greaves E, Grieve K, Horne AW, Saunders PT. Elevated peritoneal expression and estrogen regulation of nociceptive ion channels in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):E1738-E1743. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2282>
31. Chen Y, Williams SH, McNulty AL, Hong JH, Lee SH, Rothfus NE, Parekh PK, Moore C, Gereau RW 4th, Taylor AB, Wang F, Guilak F, Liedtke W. Temporomandibular joint pain: a critical role for Trpv4 in the trigeminal ganglion. *Pain.* 2013;154(8):1295-1304. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.004>
32. Trevisani M, Siemens J, Materazzi S, Bautista DM, Nassini R, Campi B, Imamachi N, André E, Patacchini R, Cottrell GS, Gatti R, Basbaum AI, Bunnett NW, Julius D, Geppetti P. 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(33):13519-13524. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705923104>
33. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, Yamoah EN, Basbaum AI, Julius D. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell.* 2006;124(6):1269-1282. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.023>
34. Liu T-T, Chen P-Y, Tseng C-Y, Chen Y-N, Chen J-B, Ni T-H, Wang S-J, Chen S-P, Yen J-C. Activation of central and peripheral transient receptor potential melastatin 8 increases susceptibility to spreading depolarization and facilitates trigeminal neuroinflammation. *The Journal of Headache and Pain.* 2025 Mar 14;26(1):55. PMID: 40087597; PMCID: PMC11907788. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-01997-2>
35. Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacol Ther.* 2011;131(1):142-170. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.006>
36. Granstein RD, Wagner JA, Stohl LL, Ding W. Calcitonin gene-related peptide: key regulator of cutaneous immunity. *Acta Physiol (Oxf).* 2015; 213(3):586-594. <https://doi.org/10.1111/apha.12442>
37. Riol-Blanco L, Ordovas-Montanes J, Perro M, Naval E, Thiriot A, Alvarez D, Paust S, Wood JN, von Andrian UH. Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasisiform skin inflammation. *Nature.* 2014;510(7503):157-161. <https://doi.org/10.1038/nature13199>
38. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, Björnsdóttir G, Harder AVE, Kogelman LJA, Thomas LF, Noordam R, Benner C, Gormley P, Arto V, Banasik K, Björnsdóttir A, Boomsma DI, Brumpton BM, Burgdorf KS, Buring JE, Chalmer MA, de Boer I, Dichgans M, Erikstrup C, Färkkilä M, Garbrielsen ME, Ghanbari M, Hagen K, Häppölä P, Hottenga JJ, Hrafnisdóttir MG, Hveem K, Johnsen MB, Kähönen M, Kristoffersen ES, Kurth T, Lehtimäki T, Ligthart L, Magnusson PM, Malik R, Pedersen OB, Pelzer N, Penninx BWJH, Ran C, Ridker PM, Rosendaal FR, Sigurdardóttir GR, Skogholt AH, Sveinsson OA, Thorgeirsson TE, Ullum H, Vijfhuizen LS, Widén E, van Dijk KW; International Headache Genetics Consortium; HUNT All-in Headache; Danish Blood Donor Study Genomic Cohort; Aromaa A, Belin AC, Freilinger T, Ikram MA, Järvelin MR, Raitakari OT, Terwindt GM, Kallela M, Wessman M, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Stefánsson H, Stefánsson K, van den Maagdenberg AMJM, Hansen TF, Ripatti S, Zwart JA, Palotie A, Pirinen M. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet.* 2022;54(2):152-160. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00990-0>
39. Lafrenière RG, Rouleau GA. Migraine: Role of the TRESK two-pore potassium channel. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(11):1533-1536. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.08.002>
40. Kowalska M, Prendecki M, Kapelusiak-Pielok M, Grzelak T, Łagan-Jędrzejczyk U, Wiszniewska M, Kozubski W, Dorszewska J. Analysis of Genetic Variants in *SCN1A*, *SCN2A*, *KCNK18*, *TRPA1* and *STX1A* as a Possible Marker of Migraine. *Curr Genomics.* 2020;21(3):224-236. <https://doi.org/10.2174/1389202921666200415181222>
41. Gormley P, Kurki MI, Hiekkala ME, Veerapen K, Häppölä P, Mitchell AA, Lal D, Palta P, Surakka I, Kaunisto MA, Hämäläinen E, Vepsäläinen S, Havanka H, Harno H, Ilmavirta M, Nissilä M, Säkö E, Sumelahti ML, Liukkonen J, Sillanpää M, Metsähonkala L, Koskinen S, Lehtimäki T, Raitakari O, Männikkö M, Ran C, Belin AC, Jousilahti P, Anttila V, Salomaa V, Arto V, Färkkilä M; 23andMe Research Team; International Headache Genetics Consortium (IHGC); Runz H, Daly MJ, Neale BM, Ripatti S, Kallela M, Wessman M, Palotie A. Common Variant Burden Contributes to the Familial Aggregation of Migraine in 1,589 Families. *Neuron.* 2018;98(4):743-753.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.04.014>
42. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, Kallela M, Malik R, de Vries B, Terwindt G, Medland SE, Todt U, McArdle WL, Quaye L, Koironen M, Ikram MA, Lehtimäki T, Stam AH, Ligthart L, Wedenoja J, Dunham J, Neale BM, Palta P, Hämäläinen E, Schürks M, Rose LM, Buring JE, Ridker PM, Steinberg S, Stefánsson H, Jakobsson F, Lawlor DA, Evans DM, Ring SM, Färkkilä M, Arto V, Kaunisto MA, Freilinger T, Schoonen J, Frants RR, Pelzer N, Weller CM, Zielman R, Heath AC, Madden PAF, Montgomery GW, Martin NG, Borck G, Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Williams FMK, Hartikainen AL, Pouta A, van den Ende J, Uitterlinden AG, Hofman A, Amin N, Hottenga JJ, Vink JM, Heikkilä K, Alexander M, Muller-Miyhok B, Schreiber S, Meitinger T, Wichmann HE, Aromaa A, Eriksson JG, Traynor B, Trabzuni D; North American Brain Expression Consortium; UK Brain Expression Consortium; Rossin E, Lage K, Jacobs SBR, Gibbs JR, Birney E, Kaprio J, Penninx BW, Boomsma DI, van Duijn C, Raitakari O, Jarvelin MR, Zwart JA, Cherkas L, Strachan DP, Kubisch C, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM, Dichgans M, Wessman M, Smith GD, Stefánsson K, Daly MJ, Nyholt DR, Chasman D, Palotie A. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2013;45(8):912-917. <https://doi.org/10.1038/ng.2676>
43. Yılmaz IA, Özge A, Erdal ME, Edgünlü TG, Cakmak SE, Yalin OO. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Med.* 2010;11(4):492-497. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00791.x>
44. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, Farh KH, Cuenca-Leon E, Muona M, Furlotte NA, Kurth T, Ingason A, McMahon G, Ligthart L, Terwindt GM, Kallela M, Freilinger TM, Ran C, Gordon SG, Stam AH, Steinberg S, Borck G, Koironen M, Quaye L, Adams HH, Lehtimäki T, Sarin AP, Wedenoja J, Hinds DA, Buring JE, Schürks M, Ridker PM, Hrafnisdóttir MG, Stefánsson H, Ring SM, Hottenga JJ, Penninx BW, Färkkilä M, Arto V, Kaunisto M, Vepsäläinen S, Malik R, Heath AC, Madden PA, Martin NG, Montgomery GW, Kurki MI, Kals M, Mägi R, Pärn K, Hämäläinen E, Huang H, Byrnes AE, Franke L, Huang J, Stergiakouli E, Lee PH, Sandor C, Webber C, Cader Z, Muller-Miyhok B, Schreiber S, Meitinger T, Eriksson JG, Salomaa V, Heikkilä K, Loehrer E, Uitterlinden AG, Hofman A, van Duijn CM, Cherkas L, Pedersen LM, Stubhaug A, Nielsen CS, Männikkö M, Mihailov E, Milani L, Göbel H, Esserlind AL, Christensen AF, Hansen TF, Werge T; International Headache Genetics Consortium; Kaprio J, Aromaa AJ, Raitakari O, Ikram MA, Spector T, Järvelin MR, Metspalu A, Kubisch C, Strachan DP, Ferrari MD, Belin AC, Dichgans M, Wessman M, van den Maagdenberg AM, Zwart JA, Boomsma DI, Smith GD, Stefánsson K, Eriksson N, Daly MJ, Neale BM, Olesen J, Chasman D, Nyholt DR, Palotie A. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2016;48(8):856-866. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>
45. Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. *Pharmacol Rev.* 2005;57(4):427-450. <https://doi.org/10.1124/pr.57.4.6>
46. Benemei S, Dussor G. TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities. *Pharmaceuticals (Basel).* 2019;12(2):54. <https://doi.org/10.3390/ph12020054>
47. Liu Y, Mikrani R, He Y, Faran Ashraf Baig MM, Abbas M, Naveed M, Tang M, Zhang Q, Li C, Zhou X. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role. *Eur J Pharmacol.* 2020;882:173312. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173312>
48. Антонова Е.В., Дегтярева А.О., Корболина Е.Е., Дамаров И.С., Меркулова Т.И. Однонуклеотидные замены в геноме человека, влияющие на восприимчивость к мигрени.

- яющие на связывание факторов транскрипции, и их роль в развитии патологий. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(6):662-675. Antontseva E, Degtyareva AO, Korbolina EE, Damarov IS, Merkulova TI. Human-genome single nucleotide polymorphisms affecting transcription factor binding and their role in pathogenesis. *Vavilovskij zhurnal genetiki i seleksii*. 2023;27(6):662-675. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-77>
49. Chaudhary R, Singh B, Kumar M, Gakhar SK, Saini AK, Parmar VS, Chhillar AK. Role of single nucleotide polymorphisms in pharmacogenomics and their association with human diseases. *Drug Metab Rev*. 2015 Aug;47(3):281-290. Epub 2015 May 21. PMID: 25996670. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1047027>
 50. Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Fendrich K, Völzke H, Ernst F, Griffiths LR, Buring JE, Kallela M, Freilinger T, Kubisch C, Ridker PM, Palotie A, Ferrari MD, Hoffmann W, Zee RY, Kurth T. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet*. 2011;43(7):695-698. <https://doi.org/10.1038/ng.856>
 51. Zafar R, Saleem T, Sheikh N, Maqbool H, Mukhtar M, Abbasi MH. *PRDM16*, *LRP1* and *TRPM8* genetic polymorphisms are risk factor for Pakistani migraine patients. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(10):5793-5799. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.06.028>
 52. Giacon M, Cargini S, Allena M, Greco R, Zanaboni AM, Facchetti S, De Icco R, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Martinelli D, Tassorelli C, Terrazzino S. Lack of association between *TRPV1* gene polymorphisms and risk of migraine chronification: a case-control study and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2025 Jan;46(1):303-312. Epub 2024 Aug 06. PMID: 39105976; PMCID: PMC11698790. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07724-0>
 53. Siokas V, Liampas I, Aloizou AM, Greco R, Zanaboni AM, Facchetti S, De Icco R, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Martinelli D, Tassorelli C, Terrazzino S. Deciphering the Role of the rs2651899, rs10166942, and rs11172113 Polymorphisms in Migraine: A Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(4):491. <https://doi.org/10.3390/medicina58040491>
 54. Gava NR, Sandrock R, Arnold GE, Davis M, Lamas E, Lindvay C, Li CM, Smith B, Backonja M, Gabriel K, Vargas G. Reduced TRPM8 expression underpins reduced migraine risk and attenuated cold pain sensation in humans. *Sci Rep*. 2019;9(1):19655. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56295-0>
 55. Key FM, Abdul-Aziz MA, Mundry R, Peter BM, Sekar A, D'Amato M, Dennis MY, Schmidt JM, Andrés AM. Human local adaptation of the TRPM8 cold receptor along a latitudinal cline. *PLoS Genet*. 2018;14(5): e1007298. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007298>
 56. Wang M, Gu Y, Meng S, Kang L, Yang J, Sun D, Liu Y, Wan Z, Shan Y, Xue D, Su C, Li S, Yan R, Liu Y, Zhao Y, Pan Y. Association between TRP channels and glutamatergic synapse gene polymorphisms and migraine and the comorbidities anxiety and depression in a Chinese population. *Front Genet*. 2023;14:1158028. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1158028>
 57. Fu X, Yang J, Wu X, Lin Q, Zeng Y, Xia Q, Cao L, Huang B, Huang G. Association between *PRDM16*, *MEF2D*, *TRPM8*, *LRP1* gene polymorphisms and migraine susceptibility in the She ethnic population in China. *Clin Invest Med*. 2019;42(1):E21-E30. <https://doi.org/10.25011/cim.v42i1.32389>
 58. Chasman DI, Anttila V, Buring JE, Ridker PM, Schürks M, Kurth T; International Headache Genetics Consortium. Selectivity in genetic association with sub-classified migraine in women. *PLoS Genet*. 2014;10(5):e1004366. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004366>
 59. Igoshin AV, Gunbin KV, Yudin NS, Voevoda MI. Searching for Signatures of Cold Climate Adaptation in *TRPM8* Gene in Populations of East Asian Ancestry. *Front Genet*. 2019;10:759. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00759>
 60. He J, Kelly TN, Zhao Q, Li H, Huang J, Wang L, Jaquish CE, Sung YJ, Shimmin LC, Lu F, Mu J, Hu D, Ji X, Shen C, Guo D, Ma J, Wang R, Shen J, Li S, Chen J, Mei H, Chen CS, Chen S, Chen J, Li J, Cao J, Lu X, Wu X, Rice TK, Gu CC, Schwander K, Hamm LL, Liu D, Rao DC, Hixson JE, Gu D. Genome-wide association study identifies 8 novel loci associated with blood pressure responses to interventions in Han Chinese. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(6):598-607. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000307>
 61. David Cabañero, Edward P. Carter, Rafael González-Cano, Enrique J. Cobos, Asia Fernández-Carvajal, Antonio Ferrer-Montiel. Cold Receptor TRPM8 as a target for Migraine-associated Pain and Affective Comorbidities. *bioRxiv*. 2025.03.25.645275. <https://doi.org/10.1101/2025.03.25.645275>
 62. Bautista DM, Iemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt SE, Julius D. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*. 2007;448(7150):204-208. <https://doi.org/10.1038/nature05910>
 63. Knowlton WM, Palkar R, Lippoldt EK, McCoy DD, Baluch F, Chen J, McKemy DD. A sensory-labeled line for cold: TRPM8-expressing sensory neurons define the cellular basis for cold, cold pain, and cooling-mediated analgesia. *J Neurosci*. 2013;33(7):2837-2848. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1943-12.2013>
 64. Burgos-Vega CC, Ahn DD, Bischoff C, Wang W, Horne D, Wang J, Gava N, Dussor G. Meningeal transient receptor potential channel M8 activation causes cutaneous facial and hindpaw allodynia in a preclinical rodent model of headache. *Cephalalgia*. 2016;36(2):185-193. <https://doi.org/10.1177/0333102415584313>
 65. McCoy ES, Zylka MJ. Enhanced behavioral responses to cold stimuli following CGRP α sensory neuron ablation are dependent on TRPM8. *Mol Pain*. 2014;10:69. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-10-69>
 66. Liu B, Fan L, Balakrishna S, Sui A, Morris JB, Jordt SE. TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. *Pain*. 2013;154(10):2169-2177. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.043>
 67. González-Muñiz R, Bonache MA, Martín-Escura C, Gómez-Monterrey I. Recent Progress in TRPM8 Modulation: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2618. <https://doi.org/10.3390/ijms20112618>
 68. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-350. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
 69. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533-552. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701>
 70. Sousa-Valente J, Andreou AP, Urban L, Nagy I. Transient receptor potential ion channels in primary sensory neurons as targets for novel analgesics. *Br J Pharmacol*. 2014 May;171(10):2508-27. <https://doi.org/10.1111/bph.12532>
 71. Silvestro M, Iannone LF, Orologio I, Tessitore A, Tedeschi G, Geppetti P, Russo A. Migraine Treatment: Towards New Pharmacological Targets. *Int J Mol Sci*. 2023 July 31;24(15):12268. <https://doi.org/10.3390/ijms241512268>

Поступила 28.05.2025

Received 28.05.2025

Принята к печати 10.07.2025

Accepted 10.07.2025



Памяти

Виктора Александровича Балязина

(1941—2025)

2 июля 2025 г. скончался Виктор Александрович Балязин, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ), вице-президент Российского общества по изучению боли, почетный член пленума правления Ассоциации нейрохирургов России.

В 1964 г. Виктор Александрович окончил лечебно-профилактический факультет РГМИ (в настоящее время РостГМУ). В последующем, демонстрируя удивительную преданность родному *alma mater*, прошел путь от ординатора до профессора, заведующего кафедрой нервных болезней и нейрохирургии. Еще в годы студенчества принял решение посвятить свою жизнь в медицине одной из наиболее сложных специальностей — нейрохирургии.

Замечательный хирург, талантливый ученый, Виктор Александрович внес весьма значительный вклад в развитие избранной им области медицины, в том числе выполнил пионерские работы по диагностике и хирургии опухолей задней черепной ямки, включая опухоли ствола головного мозга, ранее считавшиеся неоперабельными. Предложил новые доступы и приемы удаления опухолей основания черепа, разработал индивидуальный подбор и имплантацию ликворшунтирующих систем для лечения гидроцефалии.

Виктор Александрович успешно разрабатывал методы профилактики рецидивов боли после удаления грыжи

межпозвоночного диска, способы лечения тяжелых болевых синдромов лица и др.

Его исследования всегда были направлены на решение наиболее актуальных проблем нейрохирургии, неврологии и медицины боли, имели практическую значимость.

Недюжинный талант организатора и воспитателя Виктор Александрович проявил в качестве декана лечебного факультета, проректора по лечебной работе РостГМУ. Как результат многолетней педагогической работы — сотни неврологов и нейрохирургов для России, ближнего и дальнего зарубежья. Отрадно видеть, как родные Виктора Александровича достойно продолжают его дело в неврологии и нейрохирургии.

В Ростове-на-Дону неоднократно проводились Всероссийские конференции Российского общества по изучению боли, идейным вдохновителем и организатором которых являлся Виктор Александрович. Каждая из проведенных конференций становилась ярким, незабываемым событием и сочетала в себе насыщенную научную программу и встречи настоящих друзей!

Ушел врач, ученый, учитель...

Наши искренние соболезнования родным, близким, коллегам Виктора Александровича Балязина.

Президиум Российского межрегионального общества по изучению боли, редакционный совет Российского журнала боли