

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№1/25

EFiC
EUROPEAN PAIN FEDERATION


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ПОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU



Глубокий сон ночью –

активный бодрый день!

Валокордин® - Доксиламин

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ИНСОМНИИ ПРАКТИЧЕСКИ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ^{2,4}

- Жидкая форма выпуска – точный расчет индивидуальной дозы и улучшение усвоения²

- Удобная запатентованная капельница³

- Производится в Германии¹



- Включен в зарубежные и российские клинические рекомендации по диагностике и лечению инсомнии^{5,6}

- Сокращает время засыпания, не нарушает структуру сна, увеличивает его продолжительность и повышает качество^{2,4,7,8}



Начало действия – в течение 30 минут¹



Продолжительность – 3-6 часов¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валокордин®-Доксиламин. РУ ЛП-000013 от 15.10.2010. 2. Воробьева О.В. Острая (адаптационная) инсомния: терапевтическая дилемма // Медицинский совет, 2016. № 9. С. 23–27. 3. Царева Е.В. Нарушения сна у жителей мегаполиса // Медицинский совет, 2019. № 12. С. 48–53. 4. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю. Инсомния в амбулаторной практике // Медицинский совет, 2013. № 4. С. 24–30. 5. Riemann D et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // J Sleep Res. 2017 Dec; 26 (6): 675–700. 6. Полузтов М.Г. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Consilium medicum, 2016. № 2. С. 41–51. 7. Коробельникова Е.А. Лечение инсомний у больных с невротическими расстройствами // Медицинский совет, 2015. № 10. С. 54–59. 8. Стрыгин К.Н., Полузтов М.Г. Современные представления о стрессе и протективной роли сна // Медицинский совет, 2015. № 5. С. 70–76.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валокордин®-Доксиламин

Торговое название препарата: Валокордин®-Доксиламин. **Лекарственная форма:** капли для приема внутрь. **Фармакотерапевтическая группа:** снотворные и седативные препараты другие. Код АТХ: N05CM21. **Показания к применению:** симптоматического лечения периодически возникающих нарушений сна у пациентов старше 18 лет (затруднение засыпания и ночные пробуждения). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к доксиламину, какому-либо компоненту препарата, а также к другим антигистаминным препаратам, острый астматический приступ, закрытоугольная глаукома, врожденный синдром удлиненного интервала QT, феохромоцитома, гиперплазия предстательной железы с нарушением оттока мочи, возраст до 18 лет и др. **Способ применения и дозы:** если врачом не назначено иначе, то разовая доза для пациентов старше 18 лет составляет 22 капли (соответствует 25 мг доксиламина сукцината). При недостаточной эффективности терапии доза может быть увеличена до максимальной – 44 капли (50 мг). Нельзя превышать максимальную суточную дозу. При острых нарушениях сна по возможности следует ограничиться однократным применением. Чтобы проверить необходимость продолжения лечения при регулярных нарушениях сна, рекомендуется не позднее чем через 14 дней после начала ежедневного применения перейти к постепенному снижению дозы. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению

ООО «Кревель Мойзельбах»,
Москва, ул. Летниковская, дом 10, строение 4.
Тел.: +7 (495) 966-00-93

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Реклама

<https://krewelmeuselbach.ru/valocordin-doxylamine/>

KrewelMeuselbach ^{КМ}

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 1/25

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Депривация сна и неврологические нарушения 4

Bishir M., Bhat A., Essa M.M., Ekpo O., Ihunwo A.O., Veeraraghavan V.P., Mohan S.K., Mahalakshmi A.M., Ray B., Tuladhar S., Chang S., Chidambaram S.B., Sakharkar M.K., Guillemin G.J., Qoronfleh M.W., Ojcius D.M.

Клинические исследования

Нейропатическая боль при остеоартрите коленного сустава 20

Demir U.G., Demir A.N., Toraman N.F.

Мнение эксперта

**Системное воспаление и остеоартрит позвоночника (фасеточный синдром).
Противовоспалительная и обезболивающая эффективность инъекционного
хондропротектора АМБЕНЕ® БИО 30**

Данилов Ан.Б., Шугурова И.М.

Конференции и конгрессы

Боль в спине и депрессия. Два компонента — четыре мишени. 37

По материалам докладов в рамках XV Междисциплинарного международного конгресса

«Manage Pain» (Управляй болью!) 5–7 ноября 2024 г., Москва

Якупов Э.З. Отчаяние боли. Взгляд пациентов на хроническую боль и ее лечение

Сиволап Ю.П. Коморбидность в неврологии: явная боль и не всегда явная депрессия

Козлов И.Г. Современные подходы к терапии боли в спине

Новые тенденции

Сон и боль: ключевые аспекты взаимного влияния. Обзор 44

Данилов Ан.Б., Шугурова И.М.

Главный редактор

Данилов Андрей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Редакционный совет

Голубев Валерий Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Ассоциации междисциплинарной медицины

Иваничев Георгий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

Камчатнов Павел Рудольфович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кукушкин Михаил Львович — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Курушина Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней Волгоградского государственного медицинского университета

Шишков Василий Афанасьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии Уральской государственной медицинской академии, ведущий научный сотрудник Екатеринбургского медицинского научного центра, руководитель Уральского неврологического реабилитационного центра

Ральф Барон (Германия) — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по исследованию и лечению боли неврологического факультета Кильского Университета, член административного комитета Специальной группы по проблеме нейропатической боли (NeuPSIG) Международной ассоциации по изучению боли (IASP)

Рудольф Ликар (Австрия) — профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац в Австрии, руководитель клиники боли региона Каринтия в Австрии, секретарь Австрийского общества боли

Рейнхард Ситтль (Германия) — доктор медицины, медицинский директор междисциплинарного центра противоболевой терапии университетского госпиталя города Эрлангена в Германии, член образовательного комитета EFIC

Дэвид Паттерсон (США) — доктор психологии и доктор медицины (Ph. D.), профессор кафедры реабилитационной медицины, кафедры хирургии и кафедры психологии университета штата Вашингтон, США, начальник подразделения психологии реабилитации и председатель этического комитета медицинского центра Харборвью в Сизтле

Роберто Казале (Италия) — профессор, руководитель отделения нейрофизиологии Научно-исследовательского института реабилитации, Монтескано, руководитель образовательной школы по боли под эгидой Европейской федерации боли

Редакционная коллегия

Абузарова Гузель Рафаиловна — кандидат медицинских наук, и. о. руководителя Центра паллиативной помощи онкологическим больным при МНИОИ им. П.А. Герцена, доцент кафедры онкологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Амелин Александр Витальевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Валдымана

Данилов Алексей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Рачин Андрей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с расстройствами функции нервной системы ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

Шаров Михаил Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Европейского форума по борьбе с болевыми ощущениями, заведующий нейростоматологическим отделением ГКБ № 50, врач высшей категории

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор: Гейне М.В.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

111250, Москва, ул. Красноказарменная, 12

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>



ИЗДАТЕЛЬСТВО

10-12
ФЕВРАЛЯ 2025
МОСКВА

Приглашаем на самое масштабное
неврологическое мероприятие года!

Конгресс посвящен памяти выдающегося российского невролога, академика РАМН, заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии СССР, профессора Александра Моисеевича Вейна. Вот уже на протяжении более 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья для обсуждения актуальных вопросов неврологии.



ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ **XXI**

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ**

- СИМПОЗИУМЫ**
- ИНТЕРАКТИВНЫЕ ФОРМАТЫ
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ**
- НОВОСТИ МИРОВОЙ НАУКИ
И МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКИ**
- КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ**
- КУРСЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ**

Место проведения: Москва, Площадь Евразии, д. 2
(Отель Radisson Slavyanskaya Hotel & Business Center)

**Мероприятие бесплатное. Необходима
предварительная регистрация на сайте проекта**



Депривация сна и неврологические нарушения

Реферативный перевод

Источник: BioMed Research International, Volume 2020, Article ID 5764017, <https://doi.org/10.1155/2020/5764017>

Bishir M., Bhat A., Essa M. M., Ekpo O., Ihunwo A. O., Veeraraghavan V. P., Mohan S. K., Mahalakshmi A. M., Ray B., Tuladhar S., Chang S., Chidambaram S. B., Sakharkar M. K., Guillemin G. J., Qoronfleh M. W., Ojcius D. M.

1. ВВЕДЕНИЕ

Сон — повсеместное явление в царстве животных и присущее живым формам от *Drosophila melanogaster* (фруктовой мухи) до человека. Сон — жизненно необходимый компонент для здоровой функции мозга. Депривация сна или недостаток сна (НС) определяется как уменьшение времени сна ниже индивидуальной потребности индивидуума, тогда как ограничение сна (ОС) относится к частичному НС. Сообщается, что НС и ОС влияют на общее благополучие и здоровье, включая, помимо прочего, снижение функции иммунной системы, снижение когнитивной функции и памяти, способности к обучению и нарушение эмоционального благополучия [1]. Национальный фонд по проблемам сна США, полагает, что для поддержания и восстановления метаболического гомеостаза необходимо 7–8 ч сна [2]. Сон состоит из двух стадий: (i) с медленными движениями глаз (NREM, медленный сон) и (ii) с быстрыми движениями глаз (REM, быстрый сон). Медленный сон подразделяется на четыре стадии в зависимости от глубины и типа волн, движений глаз и мышечной силы во время сна. Быстрый сон характеризуется неравномерной волновой активностью мозга, мышечной атонией и усиленными движениями глазных яблок [3]. Сон регулируется двумя процессами, работающими независимо и влияющими на сон и связанные с ним переменные совместно («реостат») [4]: (1) Суточный ритм — процесс, поддерживающийся биологическими часами в супрахиазмальном ядре (СХЯ) гипоталамуса, которое регулирует циклы сна и бодрствования в ответ на поступающую информацию от сетчатки [5]; (2) гомеостатический процесс — потеря сна компенсируется удлинением последующего сна, что является функцией длительности бодрствования и периодических коротких периодов сна во время бодрствования. В часы бодрствования склонность к сну посте-

пенно нарастает и достигает критического порога; такую сонливость называют гомеостатической.

Сон помогает поддерживать метаболический гомеостаз за счет поддержки нервной, гормональной и иммунной систем [6]. Медленный сон характеризуется низкой скоростью метаболизма и повышением температуры головного мозга, что помогает восстановить повреждения, возникающие во время цикла бодрствования [7]. Исследование с участием людей, работающих посменно, показало, что НС изменяет метаболизм глюкозы и липидов [8], что говорит о возможной роли сна в метаболических нарушениях. Krause и соавт. сообщили, что НС влияет на внимание и рабочую память, положительные и отрицательные эмоции и способность к обучению с участием гиппокампа [9].

Эпидемия НС затрагивает все больше людей во всем мире [10]. НС нарушает вегетативные функции, что, в свою очередь, вызывает нарушение регуляции метаболизма [11, 12]. Кроме того, НС модулирует иммунные функции и усиливает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей (ФНО- α) и С-реактивный белок (СРБ) [13]. Ограничение сна повышает уровень пролактина и окситоцина и снижает массу тела у беременных крыс. У потомства этих крыс обнаружено снижение экспрессии нейротрофического фактора мозга в гиппокампе (BDNF), что дает основания предполагать вредоносное действие ОС на факторы роста нейронов на стадии развития [14]. Потеря сна в период развития уменьшает размеры мозга и изменяет поведение и гомеостаз нейронов [15]. Исследования электроэнцефалограммы (ЭЭГ) показали, что НС способствует межприпадочным эпилептиформным разрядам и возбудимости нейронов, приводящей к активации судорожных эпизодов [16]. Кроме того, НС связан

с ухудшением когнитивной функции у людей. Недавнее исследование показало, что НС в течение одной ночи повышает содержание амилоида-β в области гиппокампа [17]. Таким образом, накапливающиеся данные указывают, что НС связан со многими нейродегенеративными заболеваниями и неврологическими нарушениями. В этом обзоре представлена информация о связях между нехваткой / ограничением сна и изменениями в генной экспрессии и патофизиологических механизмах, связанных с неврологическими нарушениями.

2. СОН И АНАТОМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ МОЗГА

Сон и его механизмы контролируются определенными областями мозга. С точки зрения микроанатомии, тела нейронов, образующие нейромедиаторы, играющие роль в механизмах сна, обычно расположены в одной области, тогда как окончания аксонов нейронов проецируются в другие области [18]. В головном мозге млекопитающих тела нейронов, играющих роль во сне, расположены в стволе мозга, тогда как аксоны оканчиваются в центрах, расположенных в полушарии мозга. Сон подразумевает определенный образец взаимодействия между корой головного мозга, таламусом и подкорковыми областями, такими как ствол мозга. В соответствии с [19], «Отлив и приток нейромедиаторов переключает наш мозг между сном и бодрствованием посредством строго регулируемых циклов в нескольких областях мозга».

Гипоталамус расположен глубоко в мозге, проксимальнее гипофиза. Он содержит тысячи тел нервных клеток, называемых СХЯ, которые получают информацию об освещенности для управления циклами сна и бодрствования [20]. Эпифиз расположен в углублении между верхним двухолмием. Через его многочисленные соединения регулируется выработка нейрогормона мелатонина, способствующего сну; следовательно, он играет ключевую роль в регуляции суточных ритмов. Полагают, что миндалевидное тело, структура, известная ролью в обработке эмоций, очень активна во время сна с быстрыми движениями глаз, что объясняет одновременное появление расстройств настроения и нарушений сна [21].

Нейроны ретикулярной активирующей системы играют центральную роль в регуляции бодрствования. Компоненты ствола мозга (средний мозг, мост и продолговатый мозг) имеют соединения с гипоталамусом для контроля цикла бодрствования и сна. Средний мозг связан со зрением, слухом, двигательным контролем, циклами сна и бодрствования, бдительностью и терморегуляцией. Ствол и продолговатый мозг, в частности, имеют связи с нисходящими

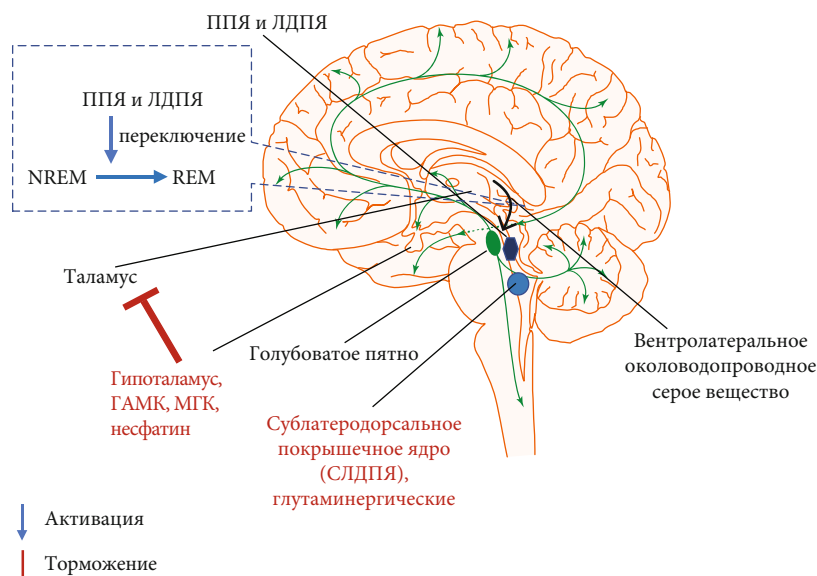
нервными путями, поддерживающими мышечную активность и позу, а также движения конечностей в расслабленном состоянии. Ядра ствола мозга, участвующие в обработке сна, включают холинергические ядра в месте соединения моста и среднего мозга, ядрах шва, туберомамиллярных ядрах и голубоватом пятне [18]. Таламус действует как релейный узел для информации, поступающей от основных органов чувств к коре. Он очень активен во время быстрого сна, так как восходящая ретикулярная активирующая система ствола мозга (ВРАС) передает информацию на различные промежуточные участки (включая таламус) для активации переднего мозга во время бодрствования и быстрого сна [22]. Повреждение таламуса может нарушить функцию мозга во время бодрствования и сна у людей [23]. Сообщается, что холинергические нейроны в базальной области переднего мозга способствуют сну за счет высвобождения побочного продукта клеточной энергии, аденозина. Известно, что кофеин и некоторые лекарства противодействуют сонливости, блокируя действие аденозина [24].

3. СОН И НЕЙРОННЫЕ СЕТИ

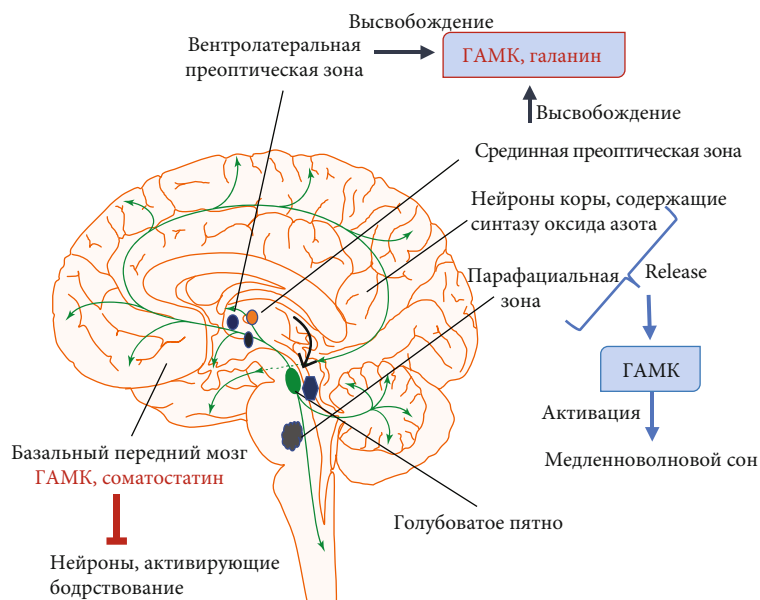
Участие нейронных сетей в циклах сна и бодрствования впервые изучали Magoun и Moruzzi в 1949 г. [25]. Они показали, что стимуляция холинергических нейронов рядом с мостом и средним мозгом вызывает бодрствование и возбуждение. Кроме того, стимуляция области таламуса низкочастотными импульсами вызывает медленноволновой сон. Это исследование позволило получить информацию о взаимодействии между таламусом и корой во время сна (рис. 1).

3.1. Нейронные сети, участвующие в медленном сне

3.1.1. Преоптическая область (ПОО). ПОО представляет собой ростральную часть гипоталамуса и участвует главным образом в терморегуляции организма. В 1968 г. исследования McGinty и Sterman на кошках и крысах открыли, что ПОО содержит нейроны, способствующие сну [26]. Они также показали, что определенные нейроны в ПОО и базальных отделах переднего мозга (ПМ) активны во время быстрого и медленного сна [27]. Анализ экспрессии Fos показал, что вентролатеральная преоптическая область (ВЛПО) и срединное преоптическое ядро (СрПОЯ) состоят из нейронов, необходимых для медленного сна [28]. Поражения ВЛПО и СрПОЯ вызывали долговременное сокращение сна [29]. Кроме того, эти нейроны ГАМКергические. Интересно, что нейроны ВЛПО высвобождают нейропептид под названием «галанин», который ингибирует холинергические нейроны голубоватого пятна, базального ПМ,



(а) Структуры мозга, играющие роль в быстром сне



ГАМК, галанин тормозят холинергические нейроны в голубоватом пятне. Базальный передний мозг, туберомамиллярное ядро, орексиновые нейроны

(b) Структуры мозга, играющие роль в медленном сне

Рис. 1. (а) Структуры мозга, играющие роль в быстром сне. Педикулопонтинное и латеродорсальное покрышечное ядра (ППЯ/ЛДПЯ) инициирует возбуждение во время быстрого сна и способствует переключению между медленным и быстрым сном. ГАМКергические нейроны в гипоталамусе способствуют быстрому сну за счет инактивации ГАМКергических нейронов вентролатерального околосредного вещества / дорсального глубокого ядра сетчатого образования среднего мозга (ДГРЯСМ), «отключающих» быстрый сон. Сублатеродорсальное покрышечное ядро (СЛДПЯ) состоит из проекций к глицинергическим нейронам ядра большого шва, вентрального и альфа-гигантоклеточных ядер, латерального парагигантоклеточного ядра, а также нейронам спинно-мозговых нервов, лицевого, тройничного нерва и, следовательно, вызывают мышечную атонию во время быстрого сна.

(б) Структуры мозга, играющие роль в медленном сне. Вентролатеральная преоптическая область и срединное преоптическое ядро содержат ГАМКергические нейроны, которые высвобождают галанин, тормозящий холинергические нейроны в таких областях, как голубоватое пятно, базальный передний мозг (БПМ), туберомамиллярное ядро и орексиновые нейроны, тем самым подавляя бодрствование. Нейроны БПМ состоят из ГАМКергических нейронов, подавляющих активацию коры, а соматостатин тормозит нейроны, активные при бодрствовании, в БПМ. В парафациальной зоне ГАМК высвобождается на парабрахиальные нейроны, которые, в свою очередь, высвобождают глутамат на нейроны БПМ, проецирующиеся в кору, тем самым способствуя медленноволновому сну. Нейроны коры, экспрессирующие синтазу оксида азота, высвобождают ГАМК и способствуют медленноволновому сну.

туберомаммилярное ядро, орексиновые нейроны и вызывает пробуждение от сна [30].

3.1.2. Базальный передний мозг (БПМ). БПМ иннервируется холинергическими нейронами, которые управляют активацией коры во время бодрствования. Подавление активации коры управляется ГАМКергическими нейронами и способствует медленноволновому сну. ГАМКергические нейроны начинают возбуждаться при возникновении медленного сна и показывают максимальную активность на протяжении его цикла [31]. Нейроны БПМ образуют соматостатин и активны во время медленного сна, и показано, что оптогенетическая стимуляция этих нейронов усиливает его [32]. Соматостатин способствует медленному сну у мышей за счет торможения нейронов, активных при бодрствовании [32, 33]. С другой стороны, длительное бодрствование повышает число рецепторов ГАМК_A в холинергических нейронах БПМ, и опосредованное ГАМК торможение холинергических нейронов снижает активность коры [34].

3.1.3. Парафациальная зона (ПФЗ). Нейроны каудальной части ствола мозга способствуют медленному сну [35]. Большинство нейронов ПФЗ ГАМКергические и глицинергические. Они экспрессируют Fos во время сна, и показано, что повреждения этих нейронов усиливают бодрствование. Нейроны ПФЗ высвобождают ГАМК на парабрахияльные нейроны, которые, в свою очередь, высвобождают глутамат на кортикальные проекции нейронов БПМ, тем самым способствуя медленноволновому сну и регулируя ЭЭГ коры [36]. Хомогенетическое торможение нейронов ПФЗ заметно сокращает медленный сон даже после НС, указывая на возможную ключевую роль нейронов ПФЗ в медленном сне [37].

3.1.4. Синтаза оксида азота нейронов коры (nNOS). Нейроны, вырабатывающие nNOS, регулируют гомеостаз сна и ритм коры путем высвобождения ГАМК и оксида азота (NO). Интересно, что у мышей с неактивным геном nNOS наблюдается сокращение медленного сна [38], что указывает на основную роль nNOS в медленном сне. Большинство нейронов, присутствующих в областях коры, способствуют бодрствованию и являются ГАМКергическими, тогда как медленноволновая активность во время медленного сна непосредственно коррелирует с экспрессией nNOS [39].

3.2. Нейронные сети, участвующие в быстром сне

Данные недавних исследований дают основания полагать, что ГАМКергические / глицинергические нейроны в ретикулярной формации продолговатого мозга высвобождают мелатонин, а ГАМКергические

нейроны в гипоталамусе регулируют быстрый сон. Педикулопонтинное и латеродорсальное покрышечное ядра — холинергические нейроны ЛДПЯ / ППЯ и глутаминергические нейроны моста играют решающую роль в регуляции быстрого сна. Эти публикации дают основания предполагать существование сильной нервной сети для регуляции быстрого сна.

3.2.1. Педикулопонтинное и латеродорсальное покрышечное ядра (ППЯ / ЛДПЯ). Введение карбахола, агониста холинергических рецепторов, путем инъекции в желудочек мозга в латеродорсальной области моста вызывает быстрый сон высокой интенсивности у кошек и грызунов, указывая на высокие уровни ацетилхолина во время сна [40]. Эти нейроны начинают возбуждаться в начале быстрого сна, что дает основания предполагать их роль в переключении между быстрым и медленным сном [41].

3.2.2. ГАМКергические нейроны в гипоталамусе. Повышенное количество c-Fos-иммунопозитивных клеток обнаружено в разных областях гипоталамуса, включая неопределенную зону, перифорникальную область и латеральную область гипоталамуса после быстрого сна [42]. ГАМКергические нейроны, присутствующие в этой области, иммунологически реактивны на меланин-концентрирующий гормон (МКГ) и несафатин, оба из которых регулируют быстрый сон [42, 43]. Оптогенетическая активация нейронов МКГ способствует переключению между медленным и быстрым сном, а также удлиняет быстрый сон [43, 44]. Показано, что торможение нейронов латеральной части гипоталамуса (ЛГ) мусцимолем, агонистом рецепторов ГАМК_A, полностью подавляет быстрый сон и увеличивает эпизоды медленного сна. Двухстороннее введение мусцимола усиливает экспрессию cFOS⁺/ГАМК⁺ и ГАМК⁺ в областях вентролатеральной части околосредного серого вещества и дорсального глубокого ядра сетчатого образования среднего мозга (дГРЯСМ) [45]. Эти результаты показывают, что нейроны МКГ⁺/ГАМК⁺ и МКГ⁻/ГАМК⁺ в ЛГ способствуют быстрому сну за счет инактивации нейронов вентролатерального околосредного серого вещества / дГРЯСМ.

3.2.3. Область сублатеродорсального ядра (СЛДЯ). Исследования с химическим повреждением и оптогенетической стимуляцией показали, что СЛДЯ содержит нейроны, ответственные за инициацию и поддержание быстрого сна [46]. В дополнение к экспрессии cFO после быстрого сна, в нейронах в СЛДЯ также обнаружены глутаминергические маркеры, таким образом, нейроны СЛДЯ, способствующие быстрому сну, глутаминергические по своей природе [47]. СЛДЯ посылает различные эфферентные проекции на глицинергические нейроны в большое ядро шва, вентральные и альфа-гигантоклеточные

ядра, латеральное парагигантоклеточное ядро, а также нейроны спинномозговых, лицевого, тройничного нервов [48, 49]. С другой стороны, глицинергические / ГАМКергические нейроны вентромедиальной части продолговатого мозга расположены вблизи ростральной и нижней оливы в вентральном гигантоклеточном ретикулярном ядре (ГКРЯ) и альфа-гигантоклеточном ретикулярном ядре (АГКРЯ) [45]. Эти нейроны очень быстро возбуждаются во время быстрого сна, медленнее во время медленного сна, и умеренно во время бодрствования, что указывает на их роль в мышечной атонии [50], и обнаружено, что повреждения этих нейронов нарушают быстрый сон [51]. Еще в одном исследовании предполагается, что нейроны в СЛДЯ непосредственно стимулируют двигательные нейроны спинного мозга за счет глицинергических / ГАМКергических компонентов, что дополнительно говорит в пользу их роли в мышечной атонии [52].

3.2.4. Ретикулярная формация продолговатого мозга. ГАМКергические и глицинергические нейроны регулируют быстрый сон. Они получают входящие сигналы от СЛДЯ и иннервируют двигательные нейроны ствола мозга и спинного мозга. При стимуляции они вызывают глицинергический тормозящий постсинаптический потенциал (ТПСП) в двигательных нейронах [49]. Нейроны дорсального парагигантоклеточного ретикулярного (ДПГК) и латерального парагигантоклеточного (ЛПГК) ядер способствуют быстрому сну за счет торможения подавляющих быстрый сон нейронов моста, таких как ГП, дорсального ядра шва, и вентролатерального околоводопроводного серого вещества / ЛППЯ [53]. Фотостимуляция нейронов в ЛПГК и вентролатеральном околоводопроводном сером веществе способствует быстрому сну, а торможение этих нейронов оказывает противоположное действие [54]. Эти данные дают основания полагать, что нейроны продолговатого мозга не только способствуют атонии, но и участвуют в регуляции быстрого сна. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, способствует ли быстрому сну продолговатый мозг или мост, либо обе области.

4. ГЕНОМИКА И НЕДОСТАТОК СНА

Гиппокамп — ключевая структура мозга, участвующая в пространственной, контекстной и декларативной памяти. Формирование памяти зависит от экспрессии различных генов / белков [55, 56]. НС критически нарушает зависимость от гиппокампа консолидацию памяти [57, 58]. Показано, что НС влияет на механизмы сигнализации, регулирующие процессы транскрипции и трансляции, участвующие в памяти [59]. Полногеномный анализ с помощью ми-

кроматриц, проведенный Vecsey и соавт. [60], обнаружил группу генов, регуляция которых у животных с НС изменена, по сравнению с животными с нормальным сном. Tsc22d3, Prkab2, Adamts2, Htr1a, Kcnv1 и Sirt7 — гены, которые активируются. Tsc22d3 снижает консолидацию памяти и нейропластичность, и описано усиление его экспрессии после НС. Prkab2, субъединица АМПК (АМФ-активируемая протеинкиназа), подвергается гиперфосфорилированию после НС и изменяет гомеостатические реакции. Кроме того, экспрессия определенных генов в коре, таких как Arc/Arg3.1, Fos, Hnrpd1, Rbm3, и шаперонов Hspa5/ Bip и Hspa8, также изменяется при НС [60].

НС нарушает синтез белков; она снижает активность генов Eif4e2 и Eif5, участвующих в инициации транскрипции, а также генов Rprd2, Rbm3, Hnrpd1, Cirbp, RbmX и Denr, участвующих в процессе трансляции [60].

5. СОН И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

5.1. Болезнь Альцгеймера (БА). БА представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, с патологической точки зрения характеризуется отложением бляшек внеклеточного амилоида-β (Аβ), образованием внутриклеточных клубков и гибелью нейронов [61]. Исследования показали прямую корреляцию между НС и нейропатологическими явлениями, связанными с БА [62]. Сон играет решающую роль в удалении токсичных метаболитов, образующихся в головном мозге. Два исследования с использованием фотонной микроскопии показали, что удаление Аβ из головного мозга опосредовано астроглией и током тканевой жидкости (ТЖ), что получило название «глимфатического пути», а также за счет γ-осцилляции во время быстрого сна [63]. Во время сна удаление Аβ повышается на 25–30 % по сравнению с состоянием бодрствования [64]. Сон усиливает общий поток ТЖ в спинномозговую жидкость (СМЖ), тем самым ускоряя клиренс Аβ [65]. С другой стороны, НС повышает количество Аβ и его клиренс ведет к БА [65, 66]. Клинические публикации говорят о высоком содержании Аβ в СМЖ до сна и низком после сна [67]. Анализ с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показывает, что НС повышает содержание Аβ в гиппокампе, предклинье, таламусе и коре человека [17]. Такое отложение Аβ вызывает структурные и функциональные изменения в головном мозге при БА. Агрегация Аβ в области гиппокампа ведет к формированию амилоидных бляшек, подавляющих нейрогенез и ведущих к когнитивной дисфункции [17]. НС усиливает экспрессию BACE1 и обработку APP (Amiloid Precursor Protein — белок-предшественник амилоида), что также играет решающую роль при БА [68].

НС повышает уровень кортизола, маркера стресса, который, как было показано, нарушает когнитивную функцию у больных БА [69]. Стресс непосредственно влияет на головной мозг тремя разными путями: (а) он усиливает агрегацию тау-белка за счет гиперфосфорилирования и вызывает генетические изменения в ДНК [71]; (b) он снижает плотность синапсов и число нейронов и повышает отложение Аβ; и (с) он также нарушает функцию сердечно-сосудистой системы, метаболизма и ЖКТ и ослабляет иммунную систему [70]. Хронический стресс вызывает дисбаланс оси гипоталамуса-гипофиза-надпочечников (ГГН), что ведет к накоплению Аβ и тау-белка, когнитивным нарушениям и гибели нейронов, приводя к БА [71].

Аквапорин 4 (AQP4) — наиболее распространенный водный канал в головном мозге, регулирующий водный гомеостаз. Экспрессия AQP4 высока в астроцитах, выстилающих желудочки, и синаптических окончаниях околососудистых астроцитов, окруженных кровеносными сосудами из ЦНС [72, 73]. Он также играет решающую роль в удалении токсичных метаболитов, включая Аβ и тау-белок, и препятствует их накоплению. НС нарушает функцию глимфатической системы, приводя к агрегации Аβ [17, 74]. Параваскулярный путь способствует току СМЖ через паренхиму мозга и удалению растворенных в ТЖ веществ, включая Аβ. В исследованиях сообщается, что глимфатическая функция снижается на средних и поздних стадиях БА из-за нарушения полярности AQP4 в синаптических окончаниях астроцитов [74, 75]. В недавней публикации сообщается о генетической мутации в AQP4 у пациентов с сокращенным сном или НС [76].

Фосфорилированные тау-белки связываются с микротрубочками и обеспечивают структурную стабильность нейронов. Гиперфосфорилирование тау — отличительный признак БА, который вызывает агрегацию и образование нитчатых структур, называемых нейрофибрилярными клубками (НФК). Доклинические данные показывают, что нарушение циклов сна и бодрствования может повысить гиперфосфорилирование тау-белков [77]. Аполипротеин Е (APOE) — одна из главных составляющих хиломикрон и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и участвует в регуляции катаболизма липопротеинов [78]. Гены APOE состоят из трех вариантов генов -ε2, ε3 и ε4 [79]. Вариант гена APOE/ε4 представляет собой фактор риска БА; аллель ε4 также повышает отложение Аβ и когнитивные нарушения [80]. Leoni и соавт. показали, что APOE/ε4 связан с НС и повышает содержание ЛППП и триглицеридов. Головной мозг удаляет избыток холестерина, превращая его в полярный 24-гидроксистерин (24-ОНС), который удаляется посредством

APOE. В образцах СМЖ от больных БА обнаружено повышение концентраций APOE, тау, НФК и 24-ОНС. Повышение содержания этих компонентов ведет к повышению количества НФК в клетках [81]. Полагают, что APOE/ε4 менее эффективен для удаления холестерина из нейронов и способствует образованию НФК в нейронах. Lim и соавт. также показали, что достаточный сон подавляет эффекты APOE в виде формирования НФК и замедляет прогрессирование БА [80].

Холинергические нейроны необходимы для регуляции состояний сна и бодрствования, памяти и научения [82]. Холинергические нейроны активны во время быстрого сна и бодрствования и менее активны во время медленного сна [83]. НС повышает концентрации аденозина в БПМ, подавляя холинергическую систему и нарушая переключение между сном и бодрствованием [84]. Стимуляция мускариновых рецепторов усиливает долговременную потенциацию (ДП) и синаптическую пластичность в области CA1 гиппокампа [85]. Эксперименты на животных также показали когнитивные нарушения после введения мускаринового антагониста [86]. Экспрессия BDNF также регулируется мускариновыми рецепторами. Эти результаты говорят о том, что равновесие в холинергической активности необходимо для кодирования памяти и воспроизведения из памяти. Когнитивная дисфункция, неспособность к обучению новому и затруднения при выполнении известных задач — основные симптомы БА. Согласно ВОЗ, 30 млн людей во всем мире страдает от деменции Альцгеймера [87]. Известно, что сон необходим для когнитивной функции, и НС ведет к нарушениям памяти, внимания, принятия решений и припоминания [88]. Быстрый сон необходим для ДП, тогда как лишение медленного сна не влияет на ДП [89]. НС усиливает аденозиновую и холинергическую функцию в разных областях мозга, включая гиппокамп и БПМ [90]. Эти результаты дают основания предполагать негативное влияние НС на холинергические нейроны и когнитивные функции.

Передача возбуждающих нервных импульсов в ЦНС млекопитающих регулируется главным образом ионотропными глутаматными рецепторами (iGLUR). Эти рецепторы играют решающую роль в ДП, обучении и выживании нейронов [91]. Нарушение сигнализации этих рецепторов играет роль в различных неврологических нарушениях, таких как БА, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и рассеянный склероз [92]. Рецепторы NMDA, которые относятся к ионотропным глутаминовым рецепторам, в связи со своими уникальными свойствами, такими как потенциал-зависимая активация, усиливают приток Ca²⁺ и замедляют лиганд-зависимую кинети-

ку, что делает их ключевыми игроками в ДП [93, 94]. Рецепторы NMDA также имеют решающее значение для выживания нейронов. Они активируют пути выживания, такие как ERK, PI3K/ AKT и CaMK, а также ингибируют проапоптотические киназы, такие как GSK3A β [95]. Многие исследования дают основания полагать, что избыточная экспрессия глутаминергических нейронов или эксайтотоксичность ведет к нейродегенерации. Это обусловлено усиленным притоком Ca⁺ через рецепторы NMDA [96–98]. Усиление притока Ca⁺ ведет к нарушению синаптической функции и, в конечном итоге, к гибели нейронов. Это тесно связано с когнитивным снижением и патологической анатомией нервной системы, сходными с наблюдаемыми при БА.

НС также отрицательно сказывается на ДП и синаптической пластичности, а также глутаминергических рецепторах NMDA в гиппокампе. НС снижает экспрессию субъединицы GluN1 рецептора NMDA, тем самым снижая возбуждающий постсинаптический ток в области CA1 [99]. В исследованиях также сообщается, что 12 ч НС снижает фосфорилирование рецепторов AMPA в гиппокампе в месте GluR1-S845, а также снижает концентрацию поддерживающих белков AKAP150 [100]. Все эти данные дают основания полагать, что НС ведет к нарушению про-

странственной и рабочей памяти за счет снижения фосфорилирования рецептора AMPA посредством уменьшения содержания поддерживающих белков AKAP150. Таким образом, НС тесно связан с патологическими маркерами и играет решающую роль в патогенезе БА (рис. 2).

5.2. Болезнь Паркинсона (БП). БП — заболевание с характерными двигательными нарушениями, включающими нервно-мышечную ригидность, брадикинезию и тремор. Его отличительные признаки — накопление α -синуклеина, A β , TDP-43 и тау-белка [101–104]. Сон улучшает когнитивные и ментальные способности больных БП [105]. И наоборот, сообщается, что разрушение нейронов nigrostriальной дофаминергической системы дорсальной области полосатого тела нарушает цикл сна и бодрствования [106].

Путь параваскулярного клиренса — «глимфатическая система» ответственен за удаление токсичных метаболитов из головного мозга [74, 103]. Как отмечено при БА, клиренс белков A β через глимфатический путь и клиренс α -синуклеина не описан на данный момент и требует исследования. Таким образом, мы полагаем, что меры, способствующие глимфатическому клиренсу, могут быть полезны при БП. Это могло быть потенциальной мишенью, как минимум на ранних стадиях болезни, так как может



Рис. 2. Изменения различных путей, вызванные недостатком сна (НС), ведущие к патологии БА. НС усиливает возбуждение нейронов, активирует белки BACE 1 и усугубляет нейровоспаление и окислительный стресс. Изменения этих путей нарушают клиренс токсичных метаболитов и ведут к накоплению A β и тау-белка. НС отрицательно влияет на холинергические нейроны, и этому приписывают когнитивную дисфункцию и нарушения памяти при БА.

предотвратить накопление α -синуклеина за пределами промежуточного мозга и лимба.

Посмертный анализ головного мозга больных БП показал повышенное содержание окисленных белков и липидов. SirT3 представляет собой НАД-зависимую деацетилазу сирутин-3, белок, присутствующий на внутренней мембране митохондрий и участвующий в выработке АТФ и окислительно-восстановительных процессах [107]. SirT3 требуется для метаболического гомеостаза. Хронический НС нарушает активность SirT3, что в конечном итоге ведет к выработке супероксида нейронами голубоватого пятна (нГП), ацетилированию митохондриальных белков и гибели нейронов, приводя к БП [108]. Визуализация при помощи ПЭТ показала, что НС у здоровых добровольцев снижает связывание раклоприда (радиоактивной метки, связывающейся с рецепторами D2 и D3), что может быть обусловлено снижением активности рецепторов D2/ D3 в вентральных участках полосатого тела или снижением аффинности рецептора [109]. Снижение активности рецепторов D2/ D3 в результате НС приводит к снижению бодрствования и другим изменениям поведения, которые опосредованы дофаминергической системой. Таким образом, снижение активности рецепторов D2/ D3 может привести к симптомам, подобным БП [110]. В противоположность этому, Targa и соавт. (2018) сообщили, что недостаток быстрого сна усиливает кругооборот дофамина при моделировании БП на грызунах и усиливает дофаминергическую активность [111]. В экспериментах на мышах НС нарушает метаболический гомеостаз в нГП, а хроническая нехватка сна (8 ч) в течение 3 дней нарушает антиоксидантную защитную систему [108]. Это ведет к окислительному стрессу в нГП, в свою очередь, вызывающему выброс реакционноспособных соединений кислорода (РСК) и супероксида (O_2^-), приводя к холинергическому повреждению БПМ и ППЯ на ранних стадиях БП [112, 113]. Эти молекулярные, нейрохимические и визуализационные данные показывают тесную связь между НС и БП.

5.3. Рассеянный склероз (РС). РС — иммуноопосредованное заболевание, на которое влияют как генетические, так и внешние факторы [114]. Утомление — распространенная жалоба при РС и затрагивает 90 % пациентов, снижая качество жизни. Недавние исследования показали, что НС способствует утомлению при РС [115]. Обнаружено, что люди, работавшие посменно как минимум 3 года в возрасте младше 20 лет, более восприимчивы к РС, чем работающие только днем [116]. Возможный механизм этого повышенного риска — нарушение суточных ритмов; высвобождение клеточных и молекулярных посредников воспаления вызывает нарушение

нейроиммунной регуляции [117]. НС влияет на экспрессию генов, участвующих в синтезе и поддержке миелиновых белков [118]. НС также снижает экспрессию генов, участвующих в дифференциации клеток-предшественников олигодендроцитов (КПО), и эти клетки необходимы для формирования новых миелиновых компонентов в нормальном и поврежденном головном мозге [118]. Сообщается, что НС снижает экспрессию генов, связанных с апоптозом и реакцией на клеточный стресс, что нарушает регенерацию нервов при РС. Необходимо больше исследований, чтобы лучше понять связь между НС и РС.

5.4. Болезнь Хантингтона (БХ). БХ — нейродегенеративное заболевание, вызванное удлинением полиглутаминового фрагмента белка гентингина. Она характеризуется аномальным увеличением последовательности CAG в гене, кодирующем белок гентингин, в хромосоме 4 [119]. БХ не только вызывает двигательные нарушения, ухудшение когнитивных способностей и поведенческие проблемы, но и нарушает структуру сна. Обнаружено, что в нарушении цикла сна и бодрствования при БХ участвуют патологические молекулярные изменения СХЯ гипоталамуса [120]. Нарушения сна ведут к дисфункции нейронов, уменьшению объема головного мозга и нарушению регуляции иммунной системы [121]. 95 % нейронов полосатого тела представляют собой проекционные нейроны, например, средние шипиковые нейроны (СШН), ГАМКергические и тормозные по своей природе [122]. СШН играют решающую роль в микросетях полосатого тела, которые нарушаются при БХ. При БХ нарушается косвенный путь СШН, и их проекции, как содержащие энкефалины, исчезают [123]. Для баланса разряда и возбуждения базальных ганглиев необходимы соответствующие циклы быстрого сна и бодрствования [124]. Кроме того, НС отрицательно влияет на контуры мозжечка и базальных ганглиев [125], что, в свою очередь, может привести к патогенезу БХ. НС нарушает сеть между мозжечком и постцентральной извилиной, которая расположена в теменной доле и первичной соматосенсорной коре и играет ключевую роль в двигательном контроле [126, 127]. Это показывает, что НС ухудшает двигательную функцию при БХ. Полисомнография у пациентов с БХ показывает увеличение времени инициации сна, фрагментацию сна, частые пробуждения и снижение качества сна [127, 128]. НС не только нарушает когнитивную функцию, но и вызывает депрессию у пациентов с БХ.

5.5. Инсульт. Эксперименты на грызунах с моделированием ишемического инсульта показали увеличение медленноволнового сна и подавление быстрого сна [129, 130]. Обнаружено, что хроническое ограничение сна подавляет нейрогенез в области

гиппокампа во взрослом возрасте и усугубляет нейродегенерацию [131]. НС усугубляет повреждение мозга после остановки сердца у мышей, что приводит к формированию глиальных рубцов [132]. После ишемического инсульта наблюдается снижение кровотока, эксайтотоксичность, образование реакционноспособных соединений кислорода (РСК) и активация воспалительных путей [133, 134]. Кроме того, НС повышает температуру мозга и потребление глюкозы, что подтверждается повышением поглощения 2-дезоксиглюкозы и снижением содержания гликогена в мозге [135]. Потенциалы локального поля и сигналы ЭЭГ в области коры показывают повышение уровней глутамата после НС [136]. Повышение концентрации глутамата усугубляет эксайтотоксичность, вызванную ишемией. НС снижает количество антиоксидантных маркеров, таких как СОД (супероксиддисмутаза) и GSH (глутатион), которые смягчают последствия выброса РСК при ишемии мозга [137, 138].

Исследование с участием молодых мужчин и женщин, которых полностью лишали сна на 40 ч, показало значительное повышение концентраций маркеров воспаления ИЛ-1бета, ИЛ-1ra, Е-селектина и ICAM-1 в плазме [139]. Так как ишемия мозга активирует воспалительные пути, НС в этот период усугубляет воспалительные реакции. НС после ишемии мозга повышает уровни гена ингибитора роста нейрокана, протеогликана хондроитина сульфата, высвобождающегося астроцитами. Окружающая инфаркт область плотно заполнена астроцитами, которые вместе с нейроканом образуют барьер и подавляют восстановление нейронных соединений [130]. Нормальный сон повышает концентрацию гамма-гидроксибутирата (ГАМК), ингибирующего нейрокан, индуцированный ишемией [140]. Это указывает, что концентрация нейрокана играет решающее значение для пластичности мозга после инсульта, модулируемой сном. Точный механизм, по которому сон модулирует пластичность мозга после инсульта, требует дальнейших исследований. Эти исследования указывают, что НС усугубляет патологическую физиологию инсульта, повышая экспрессию генов, подавляющих рост, усиливая нейровоспаление и окислительный стресс.

5.6. Эпилепсия. Взаимосвязь между эпилепсией и сном известна давно. 20 % приступов и случаев усиления эпилептиформной активности возникает во сне [141]. Эпилептиформные разряды возникают во время медленного сна синхронизировано, тогда как десинхронизированные разряды возникают во время быстрого сна [142]. Исследование с помощью Питтсбургской анкеты для оценки качества сна (PSQI) показало, что 16,9–28 % больных эпилепсией страдает от сонливости в течение дня, и 24,6–34 %

страдает от бессонницы. Разные формы эпилепсии вызывают разные типы проблем, связанных со сном, например, эпилепсия височной доли вызывает нарушения сна [143, 144], тогда как эпилепсия лобной доли вызывает фрагментацию сна и сонливость в дневное время [145]. Кроме того, у пациентов с парциальными припадками наблюдается больше проблем со сном, чем у пациентов с генерализованными припадками [146]. В серии исследований, проведенных в 1960–1970 гг., сообщается, что НС инициирует эпилептические припадки и способствует эпилептиформным разрядам [143]. Исследования также показали, что пациенты с генерализованными судорогами, перенесшие НС, склонны к эпилептическим припадкам [147]. Имеются публикации, показывающие, что у армейских офицеров и пилотов, лишенных сна, и людей, хронически злоупотребляющих алкоголем, наблюдались генерализованные тонико-клонические судороги [148]. Электроэнцефалография показала, что НС усиливает межприпадочные эпилептиформные разряды (IED) [149, 150]. Исследования ЭЭГ пациентов, лишенных сна, и исследования с лекарственно-индуцированным сном дали противоречивые результаты. В некоторых исследованиях сообщается, что лекарственно-индуцированный сон сопровождается более выраженными эпилептиформными разрядами [151], тогда как в других сообщается о больших эпилептиформных разрядах у пациентов, лишенных сна [151, 152]. НС также влияет на возникновение и клинические признаки приступов. Сообщается о риске судорог через 48 ч НС [153, 154]. В исследовании сообщается, что из бодрствующих 100 пациентов с эпилепсией 65 % приступов возникало из-за недостатка сна [155].

Противоэпилептические препараты потенциально влияют на сон. Фенитоин отсрочивает возникновение сна, фенобарбитал отсрочивает возникновение и пробуждение от сна, и габапентин также обладает сходными эффектами. При применении прегабалина и карбамазепина наблюдалось усиление медленного сна [156]. В противоположность этому, леветирацетам сокращал медленный сон. Это-суксимид и габапентин увеличивали длительность быстрого сна. Сообщается, что топирамат, ламотригин и зонисамид вызывают сонливость в дневное время [156]. Влияние противоэпилептических препаратов на сон имеет индивидуальные различия. Таким образом, необходима тщательная система наблюдения за пациентами. Также необходимы дополнительные исследования в этом контексте, чтобы улучшить ночной сон у больных эпилепсией и понять, как НС влияет на приступы.

5.7. Расстройства аутистического спектра (РАС). РАС включают аутизм и синдром Аспергера

и характеризуются тяжелым нарушением развития нервной системы. Они влияют на все фазы развития ребенка и включают такие симптомы, как неспособность к взаимодействию, недостаток социализации и поведенческие проблемы [157]. Согласно Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), 1 из 160 детей страдает от РАС. Симптомы обычно наблюдаются в раннем возрасте в сочетании с амнезией, нарушениями сна и неспособностью к обучению [158]. Национальный фонд по проблемам сна рекомендовал исследования сна у детей с РАС как высокоприоритетное направление [159]. Это связано с тем, что патологическая физиология и нейрохимия РАС подвергает детей сильному стрессу и нарушениям сна [160]. Исследования с полисомнографией показали меньшую длительность сна у детей с РАС, более низкое качество сна и меньшую длительность сна REM [158]. Limoges и соавт. (2005) сообщили о сниженном числе сонных веретен на стадии 2 сна у пациентов с РАС по сравнению с нормальными пациентами [161]. Нарушения сна связаны с повышением тяжести оценок аутизма [162] и нарушением социальных взаимодействий [163].

Основные причины связанных со сном проблем при РАС — нарушенная секреция мелатонина, нарушение суточных ритмов и генетические мутации [161, 164]. Возникновение проблем со сном, в том числе раннее пробуждение и плохое качество сна, может быть обусловлено поздним пиком концентрации мелатонина. В рандомизированном контролируемом исследовании обнаружено, что у детей с РАС, получавших добавки мелатонина, сон наступал быстрее, было меньше пробуждений ночью и улучшилось качество и длительность сна [165]. У 110 пациентов с РАС обнаружены мутации в генах *Per1* и *Nras2*, определяющих суточные ритмы [166]. Эти данные дают основания полагать, что нехватка сна или связанные со сном проблемы влияют на повседневное функционирование пациентов с РАС.

5.8. Глиома. Глиома — наиболее распространенная первичная опухоль мозга, поражающая астроциты, эпендимные клетки и олигодендроциты [167–169]. 30–50 % пациентов с глиомой страдает от симптомов бессонницы [170].

Провоспалительные цитокины ИЛ-1А β , ИЛ2 и NF κ B2 играют решающую роль в нарушениях сна и бодрствования у онкологических больных [171]. Нарушения сна у пациентов с опухолями мозга могут быть обусловлены опухолью или эффектом лечения. У пациентов с глиомой после лучевой терапии наблюдается синдром сонливости, симптомы включают утомляемость, сонливость и недостаток координации. Также описано нарушение регуляции оси ГН и нарушение секреции мелатонина

и гипокретина. Мелатонин обладает мощной противовоспалительной активностью, так как смягчает действие различных цитокинов, таких как ИЛ-1А β , ИЛ2, ИЛ6 и ФНО- α [172]. Мелатонин также подавляет простагландин [173] и ферменты ЦОГ2 [174]. Также сообщалось, что рецепторы МТЗ экспрессируют QR2, который является детоксифицирующим ферментом 2 фазы. Мелатонин действует как совместный субстрат и усиливает выработку QR2, тем самым подавляя инициацию и прогрессирование опухолей [175]. Кроме того, мелатонин показывает сродство к орфанным рецепторам RZR/ ROR и изменяет транскрипцию генов, участвующих в клеточной пролиферации и трансляции белков, таких как 5-липооксигеназа и костный сиалопротеин. Он также усиливает экспрессию P53, гена, подавляющего опухоли [176]. Кроме того, мелатонин ингибирует VEGF, который представляет собой гликопротеин, связывающий гепарин, и стимулирует ангиогенез. Таким образом, гормон мелатонин, способствующий сну, также помогает остановить прогрессирование опухолей [177]. Эти данные дают основания предполагать возможную связь между сном / НС и раком.

Орексин, нейропептид, играет важную роль в сне-бодрствовании и аппетите [178]. Рецепторы орексина OX1 и OX2 обнаружены в клетках глиомы С6. Орексин А показывает сильное сродство к рецепторам OX1 по сравнению с орексином В. Однако оба обладают сходным сродством к OX2. Орексин А снижает выживание клеточных линий глиомы С6. Возможные механизмы, по которым орексин снижает выживание: (а) орексин стимулирует активность каспазы 3, приводя к апоптозу, и (b) подавление выживания клеток [178]. Таким образом, орексин играет необходимую роль в контроле и уничтожении глиомы. Показано, что НС или изменения цикла сна и бодрствования приводят к изменениям уровней орексина и в некоторой степени косвенно влияют на глиому.

5.9 Нейропатическая боль. Нейропатическая боль вызывается повреждением нерва, тогда как центральная нейропатическая боль возникает в результате инсульта [179], РС [180], и травмы спинного мозга [181]. 25 % больных диабетом и 35 % больных ВИЧ страдают от нейропатической боли [182]. В здоровой популяции НС повышает чувствительность к боли и ее интенсивность [183]. Показано, что у крыс, лишенных сна на 72 ч, усиливается болевая реакция на болезненные механические и электрические раздражители [184]. НС повышает концентрацию глутамата [185] и также влияет на опиоидную систему [186], стимулируя ноцицептивную систему. У людей и грызунов НС вызывает повышение количества лейкоцитов и концентрации С-реактивного белка,

ИЛ1-А β , ИЛ6 и ФНО- α [187–189]. НС стимулирует фагоцитоз астроцитов, что ведет к активации микроглии в области коры головного мозга у мышей [189]. Полное лишение сна после травмы, вызванной хроническим сдавливанием, повышает активацию микроглии в клиновидном ядре (CN) и усиливает нейропатическую боль после повреждения нерва. Введение мелатонина снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, тем самым уменьшая нейропатическую боль у крыс после СС1 (травма в результате хронического сдавливания) [190]. Мелатонин блокирует Ca каналы непосредственно путем связывания с рецепторами (MT1 и MT2) или косвенно путем связывания с рецепторами, связанными с G-белком [191, 192].

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных Американской Ассоциации апноэ во сне, показано, что проблемы, связанные с сном, затрагивают от 50 до 70 млн американцев

всех возрастов и социально-экономических классов. Поскольку в среднем человек проводит треть своей жизни во сне, сон является важным аспектом, влияющим на функционирование и работоспособность человека на протяжении оставшихся двух третей. Таким образом, важно понимать влияние потери сна и нарушений сна на здоровье человека. Так как головной мозг управляет разными типами сна, НС является одной из причин в этиологии и патогенезе различных неврологических нарушений. НС отрицательно влияет на мозговые нейротрофные факторы и связана с деменцией и снижением когнитивных способностей. НС также вызывает накопление или неправильный фолдинг белков, и его роль в нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА, БП и инсульт, хорошо описана. НС связан с дисбалансом иммунной системы, ведущим к усиленному высвобождению цитокинов, аутоиммунным заболеваниям и глиоме (рис. 3). Подводя итог, очевидно, что НС играет роль в отрицательной модуляции нескольких



Рис. 3. Сон — жизненно важное явление и показатель общего состояния здоровья. Нормальный сон крайне необходим для памяти и здоровья головного мозга, так как в сне участвуют различные нервные сети мозга. Недостаток сна (НС) превратился в значительную угрозу в современном обществе. НС нарушает долговременную потенциацию и молекулы, связанные с памятью, и приводит к когнитивной дисфункции. НС также нарушает клиренс токсичных метаболитов, образуемых мозгом, и способствует патологической физиологии неврологических нарушений, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и инсульт. НС также вызывает дисбаланс в иммунной системе и усугубляет патологическую физиологию рассеянного склероза и глиомы. Можно заключить, что НС отрицательно влияет на разные белки, гены и молекулярные каскады при нейродегенеративных заболеваниях.

ключевых белков и каскадов на клеточном / молекулярном уровне при различных неврологических нарушениях. На основании данных из литературы и клинических исследований НС, очевидно, что последствия НС огромны и глубоки, и требуют срочного внимания. Кроме того, будет не лишним сказать, что, если оставить НС без внимания, это приведет к серьезной нагрузке на здравоохранение и экономику в обществе.



Литература

1. L. Graves, A. Pack, and T. Abel, "Sleep and memory: a molecular perspective," *Trends in Neurosciences*, vol. 24, no. 4, pp. 237–243, 2001.
2. R. Killick, S. Banks, and P. Y. Liu, "Implications of sleep restriction and recovery on metabolic outcomes," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 97, no. 11, pp. 3876–3890, 2012.
3. N. Kleitman, *Sleep and Wakefulness*, University of Chicago Press, 1963.
4. T. Deboer, "Sleep homeostasis and the circadian clock: do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning?" *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, vol. 5, pp. 68–77, 2018.
5. N. Santhi, H. C. Thorne, D. R. van der Veen et al., "The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans," *Journal of Pineal Research*, vol. 53, no. 1, pp. 47–59, 2012.
6. L. Aldabal and A. S. Bahammam, "Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation," *The Open Respiratory Medicine Journal*, vol. 5, no. 1, pp. 31–43, 2011.
7. E. C. Harding, N. P. Franks, and W. Wisden, "The temperature dependence of sleep," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13, 2019.
8. D. C. Ribeiro, S. M. Hampton, L. Morgan, S. Deacon, and J. Arendt, "Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment," *Journal of Endocrinology*, vol. 158, no. 3, pp. 305–310, 1998.
9. A. J. Krause, E. B. Simon, B. A. Mander et al., "The sleepdeprived human brain," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 18, no. 7, pp. 404–418, 2017.
10. C. Hublin, J. Kaprio, M. Partinen, and M. Koskenvuo, "Insufficient sleep—a population-based study in adults," *Sleep*, vol. 24, no. 4, pp. 392–400, 2001.
11. K. Spiegel, R. Leproult, M. L'hermite-Balériaux, G. Copinschi, P. D. Penev, and E. Van Cauter, "Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 89, no. 11, pp. 5762–5771, 2004.
12. B. S. Sushmita, T. Sunanda, K. M. Prathibha et al., "Sleep and gonadotrophin hormones," *International Journal of Nutrition. Pharmacology, Neurological Diseases*, 2020.
13. G. Hurtado-Alvarado, L. Pavón, S. A. Castillo-García et al., "Sleep loss as a factor to induce cellular and molecular inflammatory variations," *Clinical and Developmental Immunology*, vol. 2013, Article ID 801341, 14 pages, 2013.
14. G. V. E. Pardo, J. F. Goularte, A. L. Hoefel et al., "Effects of sleep restriction during pregnancy on the mother and fetuses in rats," *Physiology & Behavior*, vol. 155, pp. 66–76, 2016.
15. M. Mirmiran, J. Scholtens, N. E. van de Poll, H. B. Uylings, J. van der Gugten, and G. J. Boer, "Effects of experimental suppression of active (REM) sleep during early development upon adult brain and behavior in the rat," *Developmental Brain Research*, vol. 7, no. 2–3, pp. 277–286, 1983.
16. P. Halász, "How sleep activates epileptic networks?," *Epilepsy Res Treat.*, vol. 2013, article 425697, pp. 1–19, 2013.
17. E. Shokri-Kojori, G.-J. Wang, C. E. Wiers et al., "β-Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 115, no. 17, pp. 4483–4488, 2018.
18. A. Eban-Rothschild, L. Appelbaum, and L. de Lecea, "Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive," *Neuropsychopharmacology*, vol. 43, no. 5, pp. 937–952, 2018.
19. M. Peplow, "Structure: the anatomy of sleep," *Nature*, vol. 497, no. 7450, pp. S2–S3, 2013.
20. M. H. Hastings, E. S. Maywood, and M. Brancaccio, "Generation of circadian rhythms in the supra-chiasmatic nucleus," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 19, no. 8, pp. 453–469, 2018.
21. E. van der Helm, J. Yao, S. Dutt, V. Rao, J. M. Saletin, and M. P. Walker, "REM sleep depotentiates amygdala activity to previous emotional experiences," *Current Biology*, vol. 21, no. 23, pp. 2029–2032, 2011.
22. R. E. Brown, R. Basheer, J. T. McKenna, R. E. Strecker, and R. W. McCarley, "Control of sleep and wakefulness," *Physiological Reviews*, vol. 92, no. 3, pp. 1087–1187, 2012.
23. N. D. Schiff, J. T. Giacino, K. Kalmar et al., "Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury," *Nature*, vol. 448, no. 7153, pp. 600–603, 2007.
24. J. A. Ribeiro and A. M. Sebastião, "Caffeine and adenosine," *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 20, Suppl 1, pp. S3–S15, 2010.
25. G. Moruzzi and H. W. Magoun, "Brain stem reticular formation and activation of the EEG," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 1, no. 1–4, pp. 455–473, 1949.
26. D. J. McGinty and M. B. Sterman, "Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat," *Science*, vol. 160, no. 3833, pp. 1253–1255, 1968.
27. R. Szymusiak and D. McGinty, "Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats," *Brain Research*, vol. 370, no. 1, pp. 82–92, 1986.
28. M. A. Alam, S. Kumar, D. McGinty, M. N. Alam, and R. Szymusiak, "Neuronal activity in the preoptic hypothalamus during sleep deprivation and recovery sleep," *Journal of Neurophysiology*, vol. 111, no. 2, pp. 287–299, 2014.
29. J. Lu, M. A. Greco, P. Shiromani, and C. B. Saper, "Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep," *The Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 10, pp. 3830–3842, 2000.
30. A. Uschakov, H. Gong, D. McGinty, and R. Szymusiak, "Efferent projections from the median preoptic nucleus to sleep- and arousal-regulatory nuclei in the rat brain," *Neuroscience*, vol. 150, no. 1, pp. 104–120, 2007.
31. O. K. Hassani, M. G. Lee, P. Henny, and B. E. Jones, "Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle," *The Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 38, pp. 11828–11840, 2009.
32. M. Xu, S. Chung, S. Zhang et al., "Basal forebrain circuit for sleep-wake control," *Nature Neuroscience*, vol. 18, no. 11, pp. 1641–1647, 2015.
33. T. Kim, S. Thankachan, J. T. McKenna et al., "Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, no. 11, pp. 3535–3540, 2015.
34. M. Modirrousta, L. Mainville, and B. E. Jones, "Dynamic changes in GABAA receptors on basal forebrain cholinergic neurons following sleep deprivation and recovery," *BMC Neuroscience*, vol. 8, no. 1, p. 15, 2007.
35. C. Batin, G. Moruzzi, M. Palestini, G. F. Rossi, and A. Zanchetti, "Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation," *Science*, vol. 128, no. 3314, pp. 30–32, 1958.
36. C. Anacleit, L. Ferrari, E. Arrigoni et al., "The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center," *Nature Neuroscience*, vol. 17, no. 9, pp. 1217–1224, 2014.
37. E. T. M. Erickson, L. L. Ferrari, H. S. Gompf, and C. Anacleit, "Differential role of pontomedullary glutamatergic neuronal populations in sleep-wake control," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13, 2019.
38. S. R. Morairty, L. Dittrich, R. K. Pasumarthi et al., "A role for cortical nNOS/NK1 neurons in coupling homeostatic sleep drive to EEG slow wave activity," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, no. 50, pp. 20272–20277, 2013.
39. D. Gerashchenko, J. P. Wisor, D. Burns et al., "Identification of a population of sleep-active cerebral cortex neurons," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 105, no. 29, pp. 10227–10232, 2008.
40. L. Kubin, "Carbachol models of REM sleep: recent developments and new directions," *Archives Italiennes de Biologie*, vol. 139, no. 1–2, pp. 147–168, 2001.
41. C. J. Van Dort, D. P. Zachs, J. D. Kenny et al., "Optogenetic activation of cholinergic neurons in the PPT or LDT induces REM sleep," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, no. 2, pp. 584–589, 2015.
42. L. Verret, R. Goutagny, P. Fort et al., "A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep," *BMC Neuroscience*, vol. 4, no. 1, p. 19, 2003.
43. S. Jegu, D. Salvert, L. Renouard et al., "Tuberal hypothalamic neurons secreting the satiety molecule Nesfatin-1 are critically involved in paradoxical (REM) sleep homeostasis," *PLoS One*, vol. 7, no. 12, article e52525, 2012.
44. T. Tsunematsu, T. Ueno, S. Tabuchi et al., "Optogenetic manipulation of activity and temporally controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation," *Journal of Neuroscience*, vol. 34, no. 20, pp. 6896–6909, 2014.
45. O. Clement, E. Sapin, P. A. Libourel et al., "The lateral hypothalamic area controls paradoxical (REM) sleep by means of descending projections to brainstem GABAergic neurons," *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 47, pp. 16763–16774, 2012.
46. J. Lu, D. Sherman, M. Devor, and C. B. Saper, "A putative flip-flop switch for control of REM sleep," *Nature*, vol. 441, no. 7093, pp. 589–594, 2006.
47. O. Clément, E. Sapin, A. Bérard, P. Fort, and P.-H. Luppi, "Evidence that neurons of the sublaterodorsal tegmental nucleus triggering paradoxical (REM) sleep are glutamatergic," *Sleep*, vol. 34, no. 4, pp. 419–423, 2011.
48. J. C. Holstege and C. M. Bongers, "A glycinergic projection from the ventromedial lower brainstem to spinal motoneurons. An ultrastructural double labeling study in rat," *Brain Research*, vol. 566, no. 1–2, pp. 308–315, 1991.
49. R. Boissard, D. Gervasoni, M. H. Schmidt, B. Barbagli, P. Fort, and P.-H. Luppi, "The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study," *European Journal of Neuroscience*, vol. 16, no. 10, pp. 1959–1973, 2002.

50. M. H. Chase, S. Enomoto, K. Hiraba et al., "Role of medullary reticular neurons in the inhibition of trigeminal motoneurons during active sleep," *Experimental Neurology*, vol. 84, no. 2, pp. 364–373, 1984.
51. E. Schenkel and J. M. Siegel, "REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla," *Neuroscience Letters*, vol. 98, no. 2, pp. 159–165, 1989.
52. M. Krenzer, C. Anaclet, R. Vetrivelan et al., "Brainstem and spinal cord circuitry regulating REM sleep and muscle atonia," *PLoS ONE*, vol. 6, no. 10, article e24998, 2011.
53. R. Goutagny, P.-H. Luppi, D. Salvetti, D. Lapray, D. Gervasoni, and P. Fort, "Role of the dorsal paragigantocellular reticular nucleus in paradoxical (rapid eye movement) sleep generation: a combined electrophysiological and anatomical study in the rat," *Neuroscience*, vol. 152, no. 3, pp. 849–857, 2008.
54. F. Weber, S. Chung, K. T. Beier, M. Xu, L. Luo, and Y. Dan, "Control of REM sleep by ventral medulla GABAergic neurons," *Nature*, vol. 526, no. 7573, pp. 435–438, 2015.
55. L. M. Igaz, P. Bekinschtein, M. M. R. Vianna, I. Izquierdo, and J. H. Medina, "Gene expression during memory formation," *Neurotoxicity Research*, vol. 6, no. 3, pp. 189–203, 2004.
56. L. M. Igaz, M. R. M. Vianna, J. H. Medina, and I. Izquierdo, "Two time periods of hippocampal mRNA synthesis are required for memory consolidation of fear-motivated learning," *The Journal of Neuroscience*, vol. 22, no. 15, pp. 6781–6789, 2002.
57. C. M. McDermott, G. J. LaHoste, C. Chen, A. Musto, N. G. Bazan, and J. C. Magee, "Sleep deprivation causes behavioral, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons," *The Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 29, pp. 9687–9695, 2003.
58. D. N. Ruskin, C. Liu, K. E. Dunn, N. G. Bazan, and G. J. LaHoste, "Sleep deprivation impairs hippocampus-mediated contextual learning but not amygdala-mediated cued learning in rats," *European Journal of Neuroscience*, vol. 19, no. 11, pp. 3121–3124, 2004.
59. R. Havekes, C. G. Vecsey, and T. Abel, "The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity," *Cellular Signalling*, vol. 24, no. 6, pp. 1251–1260, 2012.
60. C. G. Vecsey, L. Peixoto, J. H. K. Choi et al., "Genomic analysis of sleep deprivation reveals translational regulation in the hippocampus," *Physiological Genomics*, vol. 44, no. 20, pp. 981–991, 2012.
61. L. I. Binder, A. L. Guillozet-Bongaarts, F. Garcia-Sierra, and R. W. Berry, "Tau, tangles, and Alzheimer's disease," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1739, no. 2-3, pp. 216–223, 2005.
62. C. Wang and D. M. Holtzman, "Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors," *Neuropsychopharmacology*, vol. 45, no. 1, pp. 104–120, 2020.
63. A. Ramanathan, A. R. Nelson, A. P. Sagare, and B. V. Zlokovic, "Impaired vascular-mediated clearance of brain amyloid beta in Alzheimer's disease: the role, regulation and restoration of LRP1," *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 7, 2015.
64. B. P. Lucey, T. J. Hicks, J. S. McLeland et al., "Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics," *Annals of Neurology*, vol. 83, no. 1, pp. 197–204, 2018.
65. J. M. Tarasoff-Conway, R. O. Carare, R. S. Osorio et al., "Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease," *Nature Reviews Neurology*, vol. 11, no. 8, pp. 457–470, 2015.
66. A. P. Spira, A. A. Gamaldo, Y. An et al., "Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults," *JAMA Neurology*, vol. 70, no. 12, pp. 1537–1543, 2013.
67. S. Ooms, S. Overeem, K. Besse, M. O. Rikkert, M. Verbeek, and J. A. H. R. Claassen, "Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid β -amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial," *JAMA Neurology*, vol. 71, no. 8, pp. 971–977, 2014.
68. L. Chen, J. Huang, L. Yang et al., "Sleep deprivation accelerates the progression of Alzheimer's disease by influencing $A\beta$ -related metabolism," *Neuroscience Letters*, vol. 650, pp. 146–152, 2017.
69. J. G. Csernansky, H. Dong, A. M. Fagan et al., "Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia," *American Journal of Psychiatry*, vol. 163, no. 12, pp. 2164–2169, 2006.
70. J. Minkel, M. Moreta, J. Muto et al., "Sleep deprivation potentiates HPA axis stress reactivity in healthy adults," *Health Psychology*, vol. 33, no. 11, pp. 1430–1434, 2014.
71. J. C. Carroll, M. Iba, D. A. Bangasser et al., "Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy," *Journal of Neuroscience*, vol. 31, no. 40, pp. 14436–14449, 2011.
72. S. Nielsen, E. Arnulf Nagelhus, M. Amiry-Moghaddam, C. Bourque, P. Agre, and O. Petter Ottersen, "Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain," *Journal of Neuroscience*, vol. 17, no. 1, pp. 171–180, 1997.
73. J. E. Rash, T. Yasumura, C. S. Hudson, P. Agre, and S. Nielsen, "Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 95, no. 20, pp. 11981–11986, 1998.
74. J. J. Iliff, M. Wang, Y. Liao et al., "A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β ," *Science Translational Medicine*, vol. 4, no. 147, p. 147ra111, 2012.
75. D. M. Zeppenfeld, M. Simon, J. D. Haswell et al., "Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and Alzheimer disease in aging brains," *JAMA Neurology*, vol. 74, no. 1, pp. 91–99, 2017.
76. for the AIBL Research Group, S. R. Rainey-Smith, G. N. Muzicchielli et al., "Genetic variation in aquaporin-4 moderates the relationship between sleep and brain $A\beta$ -amyloid burden," *Translational Psychiatry*, vol. 8, no. 1, p. 47, 2018.
77. S. M. Rothman, N. Herdener, K. A. Frankola, M. R. Mughal, and M. P. Mattson, "Chronic mild sleep restriction accentuates contextual memory impairments, and accumulations of cortical $A\beta$ and pTau in a mouse model of Alzheimer's disease," *Brain Research*, vol. 1529, pp. 200–208, 2013.
78. R. W. Mahley, "Central nervous system lipoproteins," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 36, no. 7, pp. 1305–1315, 2016.
79. S. Ryu, G. Atzmon, N. Barzilai, N. Raghavachari, and Y. Suh, "Genetic landscape of APOE in human longevity revealed by high-throughput sequencing," *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 155, pp. 7–9, 2016.
80. A. S. P. Lim, L. Yu, M. Kowgier, J. A. Schneider, A. S. Buchman, and D. A. Bennett, "Modification of the relationship of the apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep," *JAMA Neurology*, vol. 70, no. 12, pp. 1544–1551, 2013.
81. V. Leoni, A. Solomon, and M. Kivipelto, "Links between ApoE, brain cholesterol metabolism, tau and amyloid β -peptide in patients with cognitive impairment," *Biochemical Society Transactions*, vol. 38, no. 4, pp. 1021–1025, 2010.
82. J. R. L. Schwartz and T. Roth, "Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications," *Current Neuropharmacology*, vol. 6, no. 4, pp. 367–378, 2008.
83. M. G. Lee, I. D. Manns, A. Alonso, and B. E. Jones, "Sleepwake related discharge properties of basal forebrain neurons recorded with micropipettes in head-fixed rats," *Journal of Neurophysiology*, vol. 92, no. 2, pp. 1182–1198, 2004.
84. E. Arrigoni, N. L. Chamberlain, C. B. Saper, and R. W. McCarley, "Adenosine inhibits basal forebrain cholinergic and noncholinergic neurons in vitro," *Neuroscience*, vol. 140, no. 2, pp. 403–413, 2006.
85. A. G. Foley, K. J. Murphy, W. D. Hirst et al., "The 5-HT₆ receptor antagonist SB-271046 reverses scopolaminedisrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats," *Neuropsychopharmacology*, vol. 29, no. 1, pp. 93–100, 2004.
86. J. S. Imperial, A. B. Cabang, J. Song et al., "A family of excitatory peptide toxins from venomous crassipirine snails: using constellation pharmacology to assess bioactivity," *Toxicol*, vol. 89, pp. 45–54, 2014.
87. A. Wimo, L. Jonsson, and B. Winblad, "An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003," *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 21, no. 3, pp. 175–181, 2006.
88. T. Abel, R. Havekes, J. M. Saelin, and M. P. Walker, "Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks," *Current Biology*, vol. 23, no. 17, pp. R774–R788, 2013.
89. A. Ishikawa, Y. Kanayama, H. Matsumura, H. Tsuchimochi, Y. Ishida, and S. Nakamura, "Selective rapid eye movement sleep deprivation impairs the maintenance of long-term potentiation in the rat hippocampus," *European Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 1, pp. 243–248, 2006.
90. T. W. Boonstra, J. F. Stins, A. Daffertshofer, and P. J. Beek, "Effects of sleep deprivation on neural functioning: an integrative review," *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 64, no. 7–8, pp. 934–946, 2007.
91. G. Riedel, B. Platt, and J. Micheau, "Glutamate receptor function in learning and memory," *Behavioural Brain Research*, vol. 140, no. 1–2, pp. 1–47, 2003.
92. S. Bleich, K. Römer, J. Wiltfang, and J. Kornhuber, "Glutamate and the glutamate receptor system: a target for drug action," *International Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 18, Suppl 1, pp. S33–S40, 2003.
93. C. W. Cotman and D. T. Monaghan, "Excitatory amino acid neurotransmission: NMDA receptors and Hebb-type synaptic plasticity," *Annual Review of Neuroscience*, vol. 11, no. 1, pp. 61–80, 1988.
94. S. B. Chidambaram, A. G. Rathipriya, S. R. Bolla et al., "Dendritic spines: revisiting the physiological role," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 92, pp. 161–193, 2019.
95. G. E. Hardingham, "Pro-survival signalling from the NMDA receptor," *Biochemical Society Transactions*, vol. 34, no. 5, pp. 936–938, 2006.
96. D. Choi, "Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system," *Neuron*, vol. 1, no. 8, pp. 623–634, 1988.
97. D. W. Choi, "Ionic dependence of glutamate neurotoxicity," *The Journal of Neuroscience*, vol. 7, no. 2, pp. 369–379, 1987.
98. M. Tymianski, M. P. Charlton, P. L. Carlen, and C. H. Tator, "Source specificity of early calcium neurotoxicity in cultured embryonic spinal neurons," *The Journal of Neuroscience*, vol. 13, no. 5, pp. 2085–2104, 1993.
99. C. M. McDermott, M. N. Hardy, N. G. Bazan, and J. C. Magee, "Sleep deprivation-induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus," *The Journal of Physiology*, vol. 570, no. 3, pp. 553–565, 2006.
100. R. Hagewoud, R. Havekes, A. Novati, J. N. Keijsers, E. A. Van der Zee, and P. Meerlo, "Sleep deprivation impairs spatial working memory and reduces hippocampal AMPA receptor phosphorylation," *Journal of Sleep Research*, vol. 19, no. 2, pp. 280–288, 2010.
101. Kings Parog group/MDS Nonmotor study group, E. W. Lim, D. Aarsland et al., "Amyloid- β and Parkinson's disease," *Journal of Neurology*, vol. 266, no. 11, pp. 2605–2619, 2019.
102. S. Rayaprolu, S. Fujioka, S. Traynor et al., "TARDBP mutations in Parkinson's disease," *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 19, no. 3, pp. 312–315, 2013.

103. S. Sathiy, V. Ranju, P. Kalaivani et al., "Telmisartan attenuates MPTP induced dopaminergic degeneration and motor dysfunction through regulation of α -synuclein and neurotrophic factors (BDNF and GDNF) expression in C57BL/6J mice," *Neuropharmacology*, vol. 73, pp. 98–110, 2013.
104. X. Zhang, F. Gao, D. Wang et al., "Tau pathology in Parkinson's disease," *Frontiers in Neurology*, vol. 9, 2018.
105. L. J. Currie, J. P. Bennett, M. B. Harrison, J. M. Trugman, and G. F. Wooten, "Clinical correlates of sleep benefit in Parkinson's disease," *Neurology*, vol. 48, no. 4, pp. 1115–1117, 1997.
106. H. Dong, J. Wang, Y.-F. Yang, Y. Shen, W.-M. Qu, and Z.-L. Huang, "Dorsal striatum dopamine levels fluctuate across the sleep–wake cycle and respond to salient stimuli in mice," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13, 2019.
107. E. L. Bell and L. Guarente, "The SirT3 divining rod points to oxidative stress," *Molecular Cell*, vol. 42, no. 5, pp. 561–568, 2011.
108. J. Zhang, Y. Zhu, G. Zhan et al., "Extended wakefulness: compromised metabolics in and degeneration of locus ceruleus neurons," *Journal of Neuroscience*, vol. 34, no. 12, pp. 4418–4431, 2014.
109. N. D. Volkow, J. S. Fowler, G. J. Wang, R. Baler, and F. Telang, "Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction," *Neuropharmacology*, vol. 56, Suppl 1, pp. 3–8, 2009.
110. N. D. Volkow, D. Tomasi, G.-J. Wang et al., "Evidence that sleep deprivation downregulates dopamine D2R in ventral striatum in the human brain," *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 19, pp. 6711–6717, 2012.
111. A. D. S. Targa, A. C. D. Nosedá, L. S. Rodrigues, M. F. Aurich, and M. M. S. Lima, "REM sleep deprivation and dopaminergic D2 receptors modulation increase recognition memory in an animal model of Parkinson's disease," *Behavioural Brain Research*, vol. 339, pp. 239–248, 2018.
112. H. Shimada, S. Hirano, H. Shinotoh et al., "Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET," *Neurology*, vol. 73, no. 4, pp. 273–278, 2009.
113. N. I. Bohnen, M. L. T. M. Müller, V. Kotagal et al., "Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 32, no. 8, pp. 1609–1617, 2012.
114. R. A. Rudick and S. E. Goelz, "Beta-interferon for multiple sclerosis," *Experimental Cell Research*, vol. 317, no. 9, pp. 1301–1311, 2011.
115. M. Kaminska, R. J. Kimoff, K. Schwartzman, and D. A. Trojan, "Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: evidence for association and interaction," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 302, no. 1–2, pp. 7–13, 2011.
116. K. Papantoniou, J. Massa, E. Devore et al., "Rotating night shift work and risk of multiple sclerosis in the Nurses' Health Studies," *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 76, no. 10, pp. 733–738, 2019.
117. M. A. Chalah and S. S. Ayache, "Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis?" *Journal of Inflammation Research*, vol. Volume 11, pp. 253–264, 2018.
118. M. Bellesi, M. Pfister-Genskow, S. Maret, S. Keles, G. Tononi, and C. Cirelli, "Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors," *Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 36, pp. 14288–14300, 2013.
119. M. M. Essa, M. Moghadas, T. Ba-Omar et al., "Protective effects of antioxidants in Huntington's disease: an extensive review," *Neurotoxicity Research*, vol. 35, no. 3, pp. 739–774, 2019.
120. N. A. Aziz, G. V. Anguelova, J. Marinus, G. J. Lammers, and R. A. C. Roos, "Sleep and circadian rhythm alterations correlate with depression and cognitive impairment in Huntington's disease," *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 16, no. 5, pp. 345–350, 2010.
121. E. Y. Joo, H. Kim, S. Suh, and S. B. Hong, "Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: magnetic resonance imaging morphometry," *Sleep*, vol. 37, no. 7, pp. 1189–1198, 2014.
122. R. Vetrivelan, M.-H. Qiu, C. Chang, and J. Lu, "Role of basal ganglia in sleep-wake regulation: neural circuitry and clinical significance," *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 4, 2010.
123. L. B. Menalled, A. E. Kudwa, S. Miller et al., "Comprehensive behavioral and molecular characterization of a new knock-in mouse model of Huntington's disease: zQ175," *PLoS One*, vol. 7, no. 12, article e49838, 2012.
124. F. A. Middleton and P. L. Strick, "Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits," *Brain Research Reviews*, vol. 31, no. 2–3, pp. 236–250, 2000.
125. Y. Zhang, Y. Yang, Y. Yang et al., "Alterations in cerebellar functional connectivity are correlated with decreased psychomotor vigilance following total sleep deprivation," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13, 2019.
126. M. Manto, J. M. Bower, A. B. Conforto et al., "Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control—the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement," *The Cerebellum*, vol. 11, no. 2, pp. 457–487, 2012.
127. I. Arnulf, J. Nielsen, E. Lohmann et al., "Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease," *Archives of Neurology*, vol. 65, no. 4, pp. 482–488, 2008.
128. R. Herzog-Krzywoszanska and L. Krzywoszanski, "Sleep disorders in Huntington's disease," *Frontiers in Psychiatry*, vol. 10, 2019.
129. C. R. Baumann, E. Kilic, B. Petit et al., "Sleep EEG changes after middle cerebral artery infarcts in mice: different effects of striatal and cortical lesions," *Sleep*, vol. 29, no. 10, pp. 1339–1344, 2006.
130. B. Gao, E. Cam, H. Jaeger, C. Zunzunegui, J. Sarnthein, and C. L. Bassetti, "Sleep disruption aggravates focal cerebral ischemia in the rat," *Sleep*, vol. 33, no. 7, pp. 879–887, 2010.
131. A. Novati, H. J. Hulshof, J. M. Koolhaas, P. J. Lucassen, and P. Meerlo, "Chronic sleep restriction causes a decrease in hippocampal volume in adolescent rats, which is not explained by changes in glucocorticoid levels or neurogenesis," *Neuroscience*, vol. 190, pp. 145–155, 2011.
132. A. Adamantidis, M. C. Carter, and L. de Lecea, "Optogenetic deconstruction of sleep–wake circuitry in the brain," *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 2, p. 31, 2010.
133. U. Dirnagl, C. Iadecola, and M. A. Moskowitz, "Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view," *Trends in Neurosciences*, vol. 22, no. 9, pp. 391–397, 1999.
134. C. S. Babu and M. Ramanathan, "Post-ischemic administration of nimodipine following focal cerebral ischemic-reperfusion injury in rats alleviated excitotoxicity, neurobehavioural alterations and partially the bioenergetics," *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 29, no. 1, pp. 93–105, 2010.
135. J. Kong, P. N. Shepel, C. P. Holden, M. Mackiewicz, A. I. Pack, and J. D. Geiger, "Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep," *The Journal of Neuroscience*, vol. 22, no. 13, pp. 5581–5587, 2002.
136. M. B. Dash, C. L. Douglas, V. V. Vyazovskiy, C. Cirelli, and G. Tononi, "Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking states," *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 3, pp. 620–629, 2009.
137. V. D'Almeida, L. L. Lobo, D. C. Hipólido, A. C. de Oliveira, J. N. Nobrega, and S. Tufilk, "Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels," *NeuroReport*, vol. 9, no. 12, pp. 2853–2856, 1998.
138. L. Ramanathan, S. Gulyani, R. Nienhuis, and J. M. Siegel, "Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem," *NeuroReport*, vol. 13, no. 11, pp. 1387–1390, 2002.
139. D. F. Dinges, S. D. Douglas, S. Hamarman, L. Zaugg, and S. Kapoor, "Sleep deprivation and human immune function," *Advances in Neuroimmunology*, vol. 5, no. 2, pp. 97–110, 1995.
140. B. Gao, E. Kilic, C. R. Baumann, D. M. Hermann, and C. L. Bassetti, "Gamma-hydroxybutyrate accelerates functional recovery after focal cerebral ischemia," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 26, no. 4, pp. 413–419, 2008.
141. M. Steriade, "Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons," *Trends in Neurosciences*, vol. 28, no. 6, pp. 317–324, 2005.
142. S. Lanigar and S. Bandyopadhyay, "Sleep and epilepsy: a complex interplay," *Missouri Medicine*, vol. 114, no. 6, pp. 453–457, 2017.
143. A. Staniszevska, A. Mąka, U. Religioni, and D. Olejniczak, "Sleep disturbances among patients with epilepsy," *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, vol. Volume 13, pp. 1797–1803, 2017.
144. A. Crespel, M. Baldy-Moulinier, and P. Coubes, "The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations," *Epilepsia*, vol. 39, no. 2, pp. 150–157, 1998.
145. M. Zucconi, A. Oldani, S. Smirne, and L. Ferini-Strambi, "The macrostructure and microstructure of sleep in patients with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 17, no. 1, pp. 77–86, 2000.
146. P. Bialasiewicz and D. Nowak, "Obstructive sleep apnea syndrome and nocturnal epilepsy with tonic seizures," *Epileptic Disorders*, vol. 11, no. 4, pp. 320–323, 2009.
147. D. Janz, "The grand Mai epilepsies and the sleeping-waking cycle," *Epilepsia*, vol. 3, no. 1, pp. 69–109, 1962.
148. D. R. Bennett, "Sleep deprivation and major motor convulsions," *Neurology*, vol. 13, no. 11, pp. 953–958, 1963.
149. R. H. Mattson, K. L. Pratt, and J. R. Calverley, "Electroencephalograms of epileptics following sleep deprivation," *Archives of Neurology*, vol. 13, no. 3, pp. 310–315, 1965.
150. K. L. Pratt, R. H. Mattson, N. J. Weikers, and R. Williams, "EEG activation of epileptics following sleep deprivation: a prospective study of 114 cases," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 24, no. 1, pp. 11–15, 1968.
151. R. Degen and H. E. Degen, "A comparative study of the diagnostic value of drug-induced sleep EEGs and sleep EEGs following sleep deprivation in patients with complex partial seizures," *Journal of Neurology*, vol. 225, no. 2, pp. 85–93, 1981.
152. U. Aguglia, A. Gambardella, E. Le Piane, G. B. De Sarro, M. Zappia, and A. Quattrone, "Chlorpromazine versus sleep deprivation in activation of EEG in adult-onset partial epilepsy," *Journal of Neurology*, vol. 241, no. 10, pp. 605–610, 1994.
153. R. B. Aird, "The importance of seizure-inducing factors in youth," *Brain and Development*, vol. 10, no. 2, pp. 73–76, 1988.
154. A. Díaz-Negrillo, "Influence of sleep and sleep deprivation on ictal and interictal epileptiform activity," *Epilepsy Research and Treatment*, vol. 2013, Article ID 492524, 7 pages, 2013.
155. P. Kotagal, "The relationship between sleep and epilepsy," *Seminars in Pediatric Neurology*, vol. 8, no. 4, pp. 241–250, 2001.
156. S. V. Jain and T. A. Glauser, "Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics," *Epilepsia*, vol. 55, no. 1, pp. 26–37, 2014.

157. T. J. Trull, A. Vergés, P. K. Wood, S. Jahng, and K. J. Sher, "The structure of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition, text revision) personality disorder symptoms in a large national sample," *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, vol. 3, no. 4, pp. 355–369, 2012.
158. A. W. Buckley, A. J. Rodriguez, K. Jennison et al., "Rapid eye movement sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development," *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, vol. 164, no. 11, pp. 1032–1037, 2010.
159. "Why Do We Need Sleep? - National Sleep Foundation," October 2019 <https://www.sleepfoundation.org/articles/why-do-we-need-sleep>.
160. J. A. Mindell, G. Emslie, J. Blumer et al., "Pharmacologic management of insomnia in children and adolescents: consensus statement," *Pediatrics*, vol. 117, no. 6, pp. e1223–e1232, 2006.
161. E. Limoges, L. Motttron, C. Bolduc, C. Berthiaume, and R. Godbout, "Atypical sleep architecture and the autism phenotype," *Brain*, vol. 128, no. 5, pp. 1049–1061, 2005.
162. M. Elia, R. Ferri, S. A. Musumeci et al., "Sleep in subjects with autistic disorder: a neurophysiological and psychological study," *Brain and Development*, vol. 22, no. 2, pp. 88–92, 2000.
163. B. A. Malow, M. L. Marzec, S. G. McGrew, L. Wang, L. M. Henderson, and W. L. Stone, "Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach," *Sleep*, vol. 29, no. 12, pp. 1563–1571, 2006.
164. T. Bourgeron, "The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders," *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, vol. 72, no. 1, pp. 645–654, 2007.
165. J. Garstang and M. Wallis, "Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems," *Child: Care, Health and Development*, vol. 32, no. 5, pp. 585–589, 2006.
166. B. Nicholas, V. Rudrasingham, S. Nash, G. Kirov, M. J. Owen, and D. C. Wimpory, "Association of *Per1* and *Npas2* with autistic disorder: support for the clock genes/social timing hypothesis," *Molecular Psychiatry*, vol. 12, no. 6, pp. 581–592, 2007.
167. D. N. Louis, "Molecular pathology of malignant gliomas," *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 1, no. 1, pp. 97–117, 2006.
168. W. P. Mason and J. G. Cairncross, "Invited article: the expanding impact of molecular biology on the diagnosis and treatment of gliomas," *Neurology*, vol. 71, no. 5, pp. 365–373, 2008.
169. R. D. Rao, J. H. Uhm, S. Krishnan, and C. D. James, "Genetic and signaling pathway alterations in glioblastoma: relevance to novel targeted therapies," *Frontiers in Bioscience*, vol. 8, pp. e270–e280, 2003.
170. K. Lee, M. Cho, C. Miskowski, and M. Dodd, "Impaired sleep and rhythms in persons with cancer," *Sleep Medicine Reviews*, vol. 8, no. 3, pp. 199–212, 2004.
171. E. Alfaro, A. Dhruva, D. J. Langford et al., "Associations between cytokine gene variations and self-reported sleep disturbance in women following breast cancer surgery," *European Journal of Oncology Nursing*, vol. 18, no. 1, pp. 85–93, 2014.
172. H. J. Park, H. J. Kim, J. Ra et al., "Melatonin inhibits lipopolysaccharide-induced CC chemokine subfamily gene expression in human peripheral blood mononuclear cells in a microarray analysis," *Journal of Pineal Research*, vol. 43, no. 2, pp. 121–129, 2007.
173. S. Cuzzocrea, G. Costantino, E. Mazzon, and A. P. Caputi, "Regulation of prostaglandin production in carrageenan-induced pleurisy by melatonin," *Journal of Pineal Research*, vol. 27, no. 1, pp. 9–14, 1999.
174. R. Hardeland and S. R. Pandi-Perumal, "Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug," *Nutrition & Metabolism*, vol. 2, no. 1, p. 22, 2005.
175. D.-X. Tan, L. C. Manchester, M. P. Terron, L. J. Flores, H. Tamura, and R. J. Reiter, "Melatonin as a naturally occurring co-substrate of quinone reductase-2, the putative MT3 melatonin membrane receptor: hypothesis and significance," *Journal of Pineal Research*, vol. 43, no. 4, pp. 317–320, 2007.
176. B. Jung and N. Ahmad, "Melatonin in cancer management: progress and Promise: Figure 1," *Cancer Research*, vol. 66, no. 20, pp. 9789–9793, 2006.
177. N. Naidoo, W. Giang, R. J. Galante, and A. I. Pack, "Sleep deprivation induces the unfolded protein response in mouse cerebral cortex," *Journal of Neurochemistry*, vol. 92, no. 5, pp. 1150–1157, 2005.
178. K. Biegańska, P. Sokolowska, O. Jöhren, and J. B. Zawilska, "Orexin A suppresses the growth of rat C6 glioma cells via a caspase-dependent mechanism," *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 48, no. 3, pp. 706–712, 2012.
179. A. K. Treister, M. N. Hatch, S. C. Cramer, and E. Y. Chang, "Demystifying post-stroke pain: from etiology to treatment," *PM&R*, vol. 9, no. 1, pp. 63–75, 2017.
180. N. Khan and M. T. Smith, "Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models," *Inflammopharmacology*, vol. 22, no. 1, pp. 1–22, 2014.
181. E. M. Hagen and T. Rekind, "Management of Neuropathic pain associated with spinal cord injury," *Pain and Therapy*, vol. 4, no. 1, pp. 51–65, 2015.
182. S. G. Schütz and J. Robinson-Papp, "HIV-related neuropathy: current perspectives," *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, vol. 5, pp. 243–251, 2013.
183. B. Kundermann, J.-C. Krieg, W. Schreiber, and S. Lautenbacher, "The effect of sleep deprivation on pain," *Pain Research and Management*, vol. 9, no. 1, p. 32, 2004.
184. S. Hakki Onen, A. Alloui, D. Jourdan, A. Eschaliere, and C. Dubray, "Effects of rapid eye movement (REM) sleep deprivation on pain sensitivity in the rat," *Brain Research*, vol. 900, no. 2, pp. 261–267, 2001.
185. H. Murck, T. Struttmann, M. Czisch, T. Wetter, A. Steiger, and D. P. Auer, "Increase in amino acids in the pons after sleep deprivation: a pilot study using proton magnetic resonance spectroscopy," *Neuropsychobiology*, vol. 45, no. 3, pp. 120–123, 2002.
186. P. Fadda, A. Tortorella, and W. Fratta, "Sleep deprivation decreases mu and delta opioid receptor binding in the rat limbic system," *Neuroscience Letters*, vol. 129, no. 2, pp. 315–317, 1991.
187. C. A. Everson, "Clinical assessment of blood leukocytes, serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats," *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 289, no. 4, pp. R1054–R1063, 2005.
188. J. M. Mullington, N. S. Simpson, H. K. Meier-Ewert, and M. Haack, "Sleep loss and inflammation," *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 24, no. 5, pp. 775–784, 2010.
189. M. Bellesi, L. de Vivo, M. Chini, F. Gilli, G. Tononi, and C. Cirelli, "Sleep loss promotes astrocytic phagocytosis and microglial activation in mouse cerebral cortex," *The Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 21, pp. 5263–5273, 2017.
190. C.-T. Huang, R. P.-Y. Chiang, C.-L. Chen, and Y.-J. Tsai, "Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion," *Sleep*, vol. 37, no. 9, pp. 1513–1523, 2014.
191. J. Liu, S. J. Clough, A. J. Hutchinson, E. B. Adamah-Biassi, M. Popovska-Gorevski, and M. L. Dubocovich, "MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective," *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 56, no. 1, pp. 361–383, 2016.
192. D. Zlotos, R. Jockers, E. Cecon, S. Rivara, and P. A. Witt-Enderby, "MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 57, no. 8, pp. 3161–3185, 2014.



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ВМЕСТЕ УВИДИМ ЦЕЛОЕ

[INTERMEDA.RU](https://intermeda.ru)



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ



ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

Нейропатическая боль при остеоартрите коленного сустава

Реферативный перевод

Источник: *Advances in Rheumatology* (2021) 61:67, <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00225-0>

Uğur Güngör Demir¹, Ali Nail Demir² и Naciye Füsün Toraman³

¹ Кафедра физиотерапии и реабилитации, Университет медицинских наук, университетский и научный госпиталь Анталии, 07100 Муратпаша, Анталия, Турция;

² Отделение физиотерапии и реабилитации, ревматологическая клиника, медицинский факультет, Университет Акдениз, 07100, Анталия, Турция;

³ Кафедра физиотерапии и реабилитации, Университет медицинских наук, учебный и научный госпиталь Анталии, 07100 Анталия, Турция.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА), чаще всего поражающий коленный сустав, представляет собой дегенеративное заболевание, характеризующееся эрозией хряща, гипертрофией костей, субхондральным склерозом и изменениями синовиальной оболочки и капсулы сустава [1]. Симптоматический ОА коленного сустава (ОАКС) распространен среди пожилых людей, затрагивая 13 % женщин и 10 % мужчин в возрасте старше 60 лет [2, 3]. Боль обычно является характерным и самым распространенным симптомом и, как полагают, имеет ноцицептивный и нейропатический компоненты, а также характеризуется сенсibilизацией, которая может быть как механической (периферической), так и центральной (вторичная гипералгезия) [4, 7]. Распространенность нейропатической боли при ОАКС оценивается как 5,4–52 % [8, 12]. Сообщается, что нейропатическая боль связана с возрастом, полом, индексом массы тела (ИМТ), образованием и занятостью, тяжестью ОА по рентгенологическим критериям, длительностью симптомов и наличием сопутствующих заболеваний [8–13]. Она также влияет на качество жизни [12, 13]. Хотя конституция, антропометрические параметры, устойчивость позы и физическое функционирование могут быть потенциально связаны с нейропатическим компонентом боли при ОАКС, такая связь не описана.

Это исследование проведено с целью изучения зависимости между нейропатической болью при ОАКС и конституцией, особенностями антропометрии и позы, физическим функционированием и качеством жизни.

МЕТОДЫ

Пациенты и план

Всех пациентов, обратившихся в амбулаторную клинику физиотерапии и реабилитации при университетском и научном госпитале Анталии с января 2018 по январь 2019 гг. с жалобами на боль в колене, оценивали на возможность участия в исследовании. Критериями включения были: (a) возраст от 50 до 70 лет, (b) боль в колене более 25 дней за последний месяц, (c) крепитация при движении, (d) утренняя скованность менее 30 минут или рентгенографические признаки остеофитов, (e) ОАКС I–IV класса по Келлгрону-Лоуренсу и (f) желание участвовать в исследовании. Критериями исключения были: (a) перенесенная операция на коленном суставе, (b) ревматическое или метаболическое заболевание, (c) злокачественное новообразование, (d) центральное или периферическое неврологическое заболевание, способное вызвать нейропатическую боль, (e) заболевание сердца или легких, которое может помешать функциональным пробам, (f) беременность, (g) активные инфекции, (h) оценка психического состояния по краткой шкале менее 26 баллов, (i) внутрисуставные инъекции стероидных препаратов в последние 3 месяца, (j) патология тазобедренного или голеностопного сустава и (k) лечение нейропатической боли за последние 6 месяцев. Записывали возраст, пол, образование, статус занятости, курение и семейное положение, длительность симптомов, количество сопутствующих заболеваний и применяющиеся лекарства и болезненные области вне коленного сустава, а также наличие нарушений

позы (гиперкифоз в грудном отделе, гиперлордоз в поясничном отделе, сколиоз, варус и выгибание кзади в коленном суставе и плоскостопие) каждого пациента.

Обследования и измерения: антропометрические параметры и конституция

Рост в положении стоя измеряли с помощью стенового ростомера. Окружность талии и бедер измеряли рулеткой. Вес, ИМТ и конституцию измеряли с помощью профессиональных цифровых весов (Tanita®MC-180MA, Tanita Corp., Токио, Япония).

Индекс ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC)

Это инструмент для оценки состояния здоровья, включающий домены боли, скованности и физического функционирования, разработанный для больных ОА и успешно прошедший проверку в турецкой популяции [14, 15].

Короткая форма-36 (SF-36)

Это анкета из 36 пунктов для оценки общего состояния здоровья и качества жизни, разделенная на восемь доменов: физическое функционирование, социальное функционирование, физические ограничения, эмоциональные ограничения, физическая боль, общее психическое здоровье, жизненный тонус и общее восприятие здоровья [16, 17].

Гериатрическая шкала депрессии

Это шкала из 30 пунктов, созданная Yesavage и соавт. [18] и успешно прошедшая проверку в турецкой популяции [19]. Оценка 0–10 расценивалась как отсутствие депрессии, 11–13 — как возможная депрессия и 14 и выше — как депрессия.

Физическое функционирование

Каждый пациент выполнял тесты со вставанием со стула в течение 30 секунд, подъемом по лестнице и 6-минутной ходьбой, как описано ранее [20–22].

Постурографическая оценка

Компьютерная атаксиметрическая постурография на четырех платформах, Tetrax® (Sunlight Medical Ltd., Тель-Авив, Израиль), использовалась для оценки статической позы в восьми положениях: на стабильной поверхности / с открытыми глазами / лицом вперед, на стабильной поверхности / с закрытыми глазами / лицом вперед, на нестабильной поверхности / с открытыми глазами / лицом вперед, на нестабильной поверхности / с закрытыми глазами / лицом вперед, на стабильной поверхности / с закрытыми глазами / поворотом головы на 45° вправо, на стабильной

поверхности / с закрытыми глазами / поворотом головы на 45° влево, на стабильной поверхности / с закрытыми глазами / наклоном головы на 30° назад и на стабильной поверхности / с закрытыми глазами / наклоном головы на 30° вперед. Для каждого пациента вычисляли индекс риска падений (низкий: 0–36, промежуточный: 37–58, высокий: 59 или выше), индекс устойчивости (чем выше индекс, тем ниже устойчивость) и индекс гармонии Фурье (< 0,9: нарушение устойчивости; норма: 0,9–1) [23, 24].

Анкета Douleur neuropathique-4 (DN-4)

Это анкета, состоящая из четырех вопросов. Оценка 4 или выше указывает на нейропатическую боль [25, 26]. Кроме того, для оценки тяжести боли в коленном суставе в покое и при ходьбе использовали 10-см визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) (0 = боль отсутствует, 10 = крайне сильная боль).

Рентгенологическая оценка

Каждому пациенту делали стандартные рентгеновские снимки коленного сустава в разогнутом положении в передне-задней проекции и оценивали тяжесть ОА по классификации Келлергена-Лоуренса [27].

Лабораторный анализ

Каждому пациенту определяли концентрацию гемоглобина, скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок в сыворотке, глюкозу в плазме натощак и липидный профиль (общий холестерин, холестерин ЛПНП и триглицериды), мочевую кислоту в сыворотке, креатинин, аланинаминотрансферазу, 25-гидрокси-витамин D₃ и тиреостимулирующий гормон.

План исследования

Пациентов делили на 2 группы согласно оценке DN-4 (анкета Douleur neuropathique-4): Группа 1 с нейропатической болью (оценка по DN-4 4 или выше) и Группу 2 без значимой нейропатической боли (оценка по DN-4 менее 4). Две группы сравнивали по демографическим и клиническим характеристикам, а также результатам обследований и измерений. Поскольку было обнаружено влияние пола, исследуемые группы дополнительно разделили на подгруппы по полу для анализа.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовали программу SPSS Statistics v. 18 (IBM Corp, Иллинойс, Чикаго). Данные выражали как численные значения с процентами в случае категориальных переменных и как средние или медианы со стандартным

отклонением или минимальные и максимальные значения в случае непрерывных переменных. Категорийные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Распределение непрерывных данных анализировали с помощью гистограмм и оценивали на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка. U-критерий Манна-Уитни или t-критерий использовали для сравнения несвязанных выборок в соответствии с распределением. Для учета факторов, связанных с нейропатической болью, использовали множественную логистическую регрессию. $P < 0,05$ считали статистически значимым различием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в это исследование было зачислено 200 пациентов (рис. 1). Демографические, клинические и рентгенологические особенности исследуемых групп по полу приведены в таблице 1. В Группе 1 и Группе 2 было 81 (82,6 %) и 76 (74,5 %) женщин, соответственно ($p = 0,161$). В Группе 1 возраст был немного выше, а уровень образования ниже. Длительность симптомов в Группе 1 была значительно выше, чем в Группе 2 ($5,21 \pm 4,76$ в сравнении с $3,38 \pm 3,58$ лет, соответственно). В Группе 1 оценки по классификации Келлгрена-Лоуренса были менее благоприятными, а варусная деформация колена встречалась чаще (табл. 1). Средние оценки по DN-4, в соответствии с которыми группировали пациентов, составили $6,21 \pm 1,47$ и $1,16 \pm 1,26$ в Группе 1 и Группе 2, соответственно. В обеих группах женщины имели более высокие оценки по DN-4 по сравнению с мужчинами, однако различие не достигло статистической значимости ($6,35 \pm 1,46$ в сравнении с $5,59 \pm 1,42$, $p = 0,053$ и $1,25 \pm 1,3$ в сравнении

с $0,88 \pm 1,11$, $p = 0,171$ в группах 1 и 2, соответственно). Антропометрические параметры и данные о конституции в исследуемых группах представлены в таблице 2. В Группе 1 ИМТ и процент жировой ткани также были немного выше, чем в Группе 2. Как показано в таблице 3, показатели физического функционирования, общего состояния здоровья, восприятия боли и качества жизни в Группе 1 были хуже. Риск падений, устойчивость и показатели гармонии Фурье, полученные с помощью компьютерной постурографии в восьми положениях, представлены в таблице 4. У мужчин в Группе 1 обнаружен более высокий риск падений, чем у мужчин в Группе 2, хотя между женщинами различие отсутствовало. Показатели устойчивости в разных положениях у мужчин в Группе 1 также были менее благоприятными (таблица 4). Частота отклонений индекса гармонии Фурье (т. е. менее 0,9) в восьми положениях была сходной в обеих группах (47–69 % в Группе 1 и 52–65 % в Группе 2), полового различия не обнаружено (данные не показаны; абсолютные значения индексов см. в табл. 4). Среди параметров с выявленной связью с нейропатической болью, в частности возраста, уровня образования, длительности симптомов, класса по Келлгрена-Лоуренсу, числа сопутствующих заболеваний, ИМТ и оценки депрессии (табл. 1, 2 и 3), значимыми прогностическими показателями нейропатической боли при множественной логистической регрессии остались длительность симптомов ($p = 0,01$), оценка депрессии ($p < 0,001$) и класс по Келлгрена-Лоуренсу ($p = 0,02$).

Концентрация гемоглобина, скорость оседания эритроцитов и концентрация С-реактивного белка в плазме, уровень глюкозы натощак и липидный профиль, концентрация мочевой кислоты в сыворотке, активность аланинаминотрансферазы и концентрация тиреостимулирующего гормона в плазме были сходными между группами (данные не показаны). Концентрации 25-гидрокси-витамина D_3 в Группе 1 были немного ниже, чем в Группе 2 (медиана 19,6 [мин.: 5, макс.: 76,3] и 22,3 [мин.: 4, макс.: 66] нг/мл, соответственно, $p = 0,035$). Концентрации креатинина в Группе 1 также были немного ниже, чем в Группе 2 (медиана 0,77 [мин.: 0,48, макс.: 1,41] и 0,81 [мин.: 0,54, макс.: 1,49] мг/дл, соответственно, $p = 0,034$). Однако при стратификации по полу распределение концентраций 25-гидрокси-витамина D_3 и креатинина в сыворотке между группами было равномерным (данные не показаны).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нам удалось показать, что почти половина пациентов с ОАКС страдала от нейропатической боли, которая была связана с большей длительностью



Рис. 1. Схема зачисления пациентов.
 n — количество, $Ж$ — женщины, $М$ — мужчины

Таблица 1. Демографические, клинические и рентгенологические особенности исследуемых групп

	Группа 1			Группа 2			p _ж	p _м	p _г
	Женщины (n = 81)	Мужчины (n = 17)	Всего (n = 98)	Женщины (n = 76)	Мужчины (n = 26)	Всего (n = 102)			
Возраст, лет*	61 (50–70)	60,5 (51–70)	61 (50–70)	56,5 (50–70)	59 (50–69)	57,5 (50–70)	0,010	0,842	0,030
Уровень образования, n (%)	Н/У	Н/У		Н/У	Н/У		Н/У	Н/У	0,014
Начальное или ниже			56 (57,1)			44 (43,1)			
Неполное или полное среднее			32 (32,7)			32 (31,4)			
Высшее образование			10 (10,2)			26 (25,5)			
Занятость, n (%)	Н/У	Н/У		Н/У	Н/У		Н/У	Н/У	0,555
Работают			15 (15,3)			14 (13,7)			
Не работают			83 (84,7)			88 (86,3)			
Семейное положение, n (%)	Н/У	Н/У		Н/У	Н/У		Н/У	Н/У	0,873
В браке			77 (78,6)			89 (87,3)			
Не в браке			21 (21,4)			13 (12,7)			
Курение, n (%)	Н/У	Н/У		Н/У	Н/У		Н/У	Н/У	0,626
Курят в настоящее время			12 (12,2)			13 (12,7)			
Курили ранее			32 (32,7)			27 (26,5)			
Никогда не курили			54 (55,1)			62 (60,8)			
Боль в колене, n (%)							0,308	0,337	0,904
Односторонняя	13 (16,1)	3 (17,6)	16 (16,3)	8 (10,5)	8 (30,8)	16 (15,7)			
Двухсторонняя	68 (83,9)	14 (82,4)	82 (83,7)	68 (89,5)	18 (69,2)	86 (84,3)			
Крепитация в колене, n (%)							0,234	0,136	0,059
Односторонняя	6 (7,4)	1 (5,9)	7 (7,1)	10 (13,2)	6 (23,1)	16 (15,7)			
Двухсторонняя	75 (92,6)	16 (94,1)	91 (92,9)	66 (86,8)	20 (76,9)	86 (84,3)			
Длительность симптомов, лет	5,54 ± 4,99	3,65 ± 3,15	5,21 ± 4,76	3,8 ± 3,79	2,14 ± 2,54	3,38 ± 3,58	0,015	0,108	0,002
Классификация Келлгрена-Лоуренса, n (%)									
Справа							0,133	0,170	0,016
Класс I	7 (8,6)	1 (5,9)	8 (8,2)	13 (17,1)	9 (34,6)	22 (21,6)			
Класс II	26 (32,1)	9 (52,9)	35 (35,7)	29 (38,2)	11 (42,3)	40 (39,2)			
Класс III	34 (42)	6 (35,3)	40 (40,8)	28 (36,8)	5 (19,2)	33 (32,4)			
Класс IV	14 (17,3)	1 (5,9)	15 (15,3)	6 (7,9)	1 (3,9)	7 (6,8)			
Слева							0,001	0,286	0,001
Класс I	1 (1,2)	2 (11,8)	3 (3,1)	15 (19,7)	6 (23,1)	21 (20,6)			
Класс II	28 (34,7)	10 (58,8)	38 (38,7)	27 (35,6)	15 (57,7)	42 (41,2)			
Класс III	34 (41,9)	5 (29,4)	39 (39,8)	25 (32,9)	3 (11,5)	28 (27,4)			
Класс IV	18 (22,2)	—	18 (18,4)	9 (11,6)	2 (7,7)	11 (10,8)			
Болезненные области кроме колена, n (%)							<0,001	0,028	<0,001
Нет	11 (13,6)	6 (35,2)	17 (17,3)	36 (47,4)	18 (69,2)	54 (52,9)			
Есть	70 (86,4)	11 (64,8)	81 (82,7)	40 (52,6)	8 (30,8)	48 (47,1)			
Нарушения позы, n (%)									
Гиперкифоз в грудном отделе	28 (34,7)	8 (47,1)	36 (36,7)	25 (32,9)	8 (30,8)	33 (32,3)	0,825	0,280	0,515
Гиперлордоз в поясничном отделе	44 (54,3)	10 (58,8)	54 (55,1)	39 (51,3)	13 (50)	52 (51)	0,706	0,571	0,559
Сколиоз	8 (9,8)	1 (5,9)	9 (9,2)	8 (10,5)	—	8 (7,8)	0,893	Н/И	0,734
Варусная деформация колена	24 (29,6)	3 (17,6)	27 (27,5)	10 (13,2)	3 (11,5)	13 (12,7)	0,012	0,666	0,009
Выгибание кзади в коленном суставе	—	—	—	—	1 (3,9)	1 (1)	Н/И	Н/И	Н/И
Плоскостопие	9 (11,1)	2 (11,8)	11 (11,2)	8 (10,5)	3 (11,5)	11 (10,8)	0,906	1,000	0,921
Число сопутствующих заболеваний*	3 (0–8)	2 (0–4)	3 (0–8)	2 (0–6)	1 (0–6)	2 (0–6)	<0,001	0,083	<0,001
Число используемых лекарств*	2 (0–5)*	2 (0–3)	2 (0–5)	1 (0–4)	1 (0–3)	1 (0–4)	<0,001	0,234	<0,001

P — значение меньше 0,05 (p < 0,05) считается статистически значимым

p_ж — значимость различия между женщинами в Группе 1 и Группе 2; p_м — значимость различия между мужчинами в Группе 1 и Группе 2; p_г — значимость различия между Группой 1 и Группой 2; n — количество, Н/И — не исследовалось, Н/У — не указано.

* Указано как медиана (мин. — макс.)

Таблица 2. Антропометрические параметры и конституция в исследуемых группах

	Группа 1			Группа 2			p _ж	p _м	p _г
	Женщины (n = 81)	Мужчины (n = 17)	Всего (n = 98)	Женщины (n = 76)	Мужчины (n = 26)	Всего (n = 102)			
Вес, кг*	74,9 (52,4–118,8)	81,4 (59–102,4)	76,2 (52,4–118,8)	75,9 (53,5–110,8)	80,2 (59,6–117,4)	76,4 (53,5–117,4)	0,572	0,297	0,488
Рост, см*	155 (141–178)	170 (160–182)	157 (141–182)	157 (140–175)	167 (155–179)	159 (140–179)	0,016	0,432	0,026
Индекс массы тела, кг/м ²	32,6 ± 5,7	28,8 ± 3,8	31,9 ± 5,6	30,8 ± 5	28,2 ± 3,8	30,1 ± 4,8	0,037	0,613	0,015
Окружность талии, см	102,8 ± 11,7	103,5 ± 10,3	102,9 ± 11,4	99,3 ± 10,8	102,6 ± 8,4	100,1 ± 10,3	0,054	0,767	0,073
Окружность бедер, см*	114 (92–144)	107 (92–115)	112 (92–144)	113 (94–142)	104 (92–120)	109 (92–142)	0,137	0,419	0,055
Соотношение талии и бедер	0,88 ± 0,07	0,97 ± 0,06	0,9 ± 0,07	0,88 ± 0,05	0,97 ± 0,04	0,9 ± 0,06	0,672	0,958	0,691
Мышечная масса, кг*	45,6 (35,6–64,9)	60,9 (51,8–73,9)	46,8 (35,6–73,9)	46 (33,3–64)	58,8 (47,5–78,5)	48,3 (33,3–78,5)	0,684	0,196	0,400
Жировая масса, кг*	26,3 (13,6–58,1)	20,6 (3,4–30,6)	25,3 (3,4–58,1)	27,3 (7,8–49,8)	15,7 (6,9–34,9)	24,6 (6,9–49,8)	0,274	0,358	0,055
Жировая ткань, %*	36,7 (24,5–48,9)	23,8 (5,7–29,9)	34 (5,7–48,9)	36,2 (10,4–45)	21,7 (11,6–29,7)	33,3 (10,4–45)	0,236	0,559	0,039

P — значение менее 0,05 ($p < 0,05$) считается статистически значимым.

p_ж — значимость различия между женщинами в Группе 1 и Группе 2; p_м — значимость различия между мужчинами в Группе 1 и Группе 2; p_г — значимость различия между Группой 1 и Группой 2; n — количество.

* Указано как медиана (мин. — макс.)

симптомов и более пожилым возрастом, низшим уровнем образования, более высоким ИМТ и большим числом сопутствующих заболеваний и применяемых лекарств, наличием варусной деформации колена и более тяжелыми рентгенологическими изменениями. Нейропатическая боль была связана с наличием болезненных областей в других частях тела, кроме колена, худшими болевыми ощущениями, депрессией, худшим физическим функционированием и качеством жизни, а также меньшей устойчивостью при прекращении поступления зрительных и проприоцептивных импульсов.

ОА — самое распространенное заболевание суставов и значимая причина заболеваемости [2]. Основным симптомом ОА является боль, имеющая, как полагают, ноцицептивный и нейропатический компоненты [6]. Ранняя периферическая и поздняя центральная сенсбилизация (вторичная гипералгезия) могут усиливать восприятие боли [5–7]. Последняя может преобладать у некоторых пациентов, и боль нельзя объяснить исключительно ноцицептивными и нейропатическими механизмами; имеются дополнительные особенности, такие как аллодиния, повышенная чувствительность к звукам и свету, нарушения сна, утомляемость и когнитивные проблемы. В настоящее время это получило название ноципластической боли [28], что, вероятно,

является третьим компонентом боли при ОА. Боль, которая сначала поддавалась обезболивающим и противовоспалительным препаратам, может изменить свой характер, став более длительной, обширной и устойчивой на более поздних стадиях болезни [6, 7]. На этой стадии могут быть эффективны центрально действующие средства, такие как дулоксетин и прегабалин [7, 29, 30]. Таким образом, определение особенностей боли при ОА важно для правильного лечения и ведения пациентов.

Данные о частоте нейропатической боли при ОАК очень неоднородны, оценка составляет от 5,4 до 52 % [8–12]. Возрастной диапазон (от 44–81 до 67–99 лет) и длительность симптомов (от менее 1 года до 8,3 лет) в этих исследованиях довольно сильно различались. Также использовались разные инструменты для оценки нейропатической боли. «Золотого стандарта» для оценки нейропатической боли не существует. Три распространенных инструмента для оценки боли — painDETECT, LANSS (шкала оценки нейропатических симптомов и боли Лидса) и DN-4 [12, 26]. Первый основан на самооценке симптомов и изначально разработан для пациентов с болью в поясничной области, хотя был модифицирован для использования при ОАК [12]. Анкета DN-4 короче, проще в применении и ранее описана как более достоверная, чем LANSS, по чувствительности

и специфичности при применении в турецкой популяции [26]. Хотя эти инструменты дают разные данные о распространенности нейропатической боли при ОАКС, метаанализ показал, что оценки нейропатической боли не изменяются в зависимости от типа анкеты [31]. Однако значительные сомнения вызывают валидность анкет для оценки нейропатической боли, систематическая погрешность вследствие от-

бора, методологическое качество и неоднородность исследований, и необходимо разработать стандартизированные критерии для оценки нейропатической боли [31].

Хотя обнаружено, что более пожилой возраст и большая длительность симптомов связаны с нейропатической болью в этом исследовании, они были неоднородными в предыдущих исследованиях [8–13].

Таблица 3. Результаты оценки физического функционирования, индекс OA Университетов Северного Онтарио и МакМастера (WOMAC), оценки по короткой форме-36 (SF-36), шкале гериатрической депрессии (GDS) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли в исследуемых группах

	Группа 1			Группа 2			P _ж	P _м	P _г
	Женщины (n = 81)	Мужчины (n = 17)	Всего (n = 98)	Женщины (n = 76)	Мужчины (n = 26)	Всего (n = 102)			
Тесты для оценки физического функционирования*									
Вставание со стула/ 30 с	11 (2–16)	12 (6–14)	11 (2–16)	12 (5–22)	14 (8–19)	12 (5–22)	0,002	0,001	<0,001
Ходьба по лестнице, секунд									
Вверх	2,8 (1,6–21,7)	2,4 (1,4–4,7)	2,7 (1,4–21,7)	2,3 (1,2–9,4)	2 (1,4–3,8)	2,2 (1,2–9,4)	0,003	0,160	<0,001
Вниз	3 (1,5–15,2)	2,5 (1,4–5,1)	3 (1,4–12,5)	2,3 (1,3–8,5)	2 (1,4–4,3)	2,3 (1,3–8,5)	<0,001	0,168	<0,001
6-минутная ходьба, метров	360 (70–510)	425 (240–600)	360 (70–600)	420 (108–600)	420 (280–620)	430 (108–620)	<0,001	0,149	<0,001
Оценка по WOMAC*									
Боль	10 (3–19)	8 (2–16)	10 (2–19)	7 (1–15)	4 (2–12)	6 (1–15)	<0,001	0,008	0,002
Скованность	2 (0–7)	0 (0–6)	2 (0–7)	0 (0–4)	0 (0–4)	0 (0–4)	<0,001	0,275	<0,001
Физическое функционирование	32 (12–59)	27 (7–55)	30 (7–59)	22,5 (1–46)	17 (5–38)	22 (1–46)	<0,001	0,012	<0,001
Всего	12,3 (3,9–26,9)	9,2 (2–23,5)	11,5 (2–26,9)	7,4 (1,2–17,2)	5,5 (2,1–15)	6,8 (1,2–17,2)	<0,001	0,012	<0,001
Оценка по SF-36*									
Физическое функционирование	35 (5–100)	40 (15–80)	35 (5–100)	45 (5–85)	67,5 (20–95)	55 (5–95)	<0,001	0,033	<0,001
Социальное функционирование	50 (12,5–100)	75 (25–100)	50 (12,5–100)	62,5 (25–100)	81,2 (25–100)	75 (25–100)	<0,001	0,036	<0,001
Физические ограничения	0 (0–100)	0 (0–100)	0 (0–100)	100 (0–100)	100 (0–100)	100 (0–100)	<0,001	0,068	<0,001
Эмоциональные ограничения	0 (0–100)	100 (0–100)	100 (0–100)	100 (0–100)	100 (0–100)	100 (0–100)	<0,001	0,348	<0,001
Физическая боль	35 (0–70)	47,5 (12,5–67)	35 (0–100)	56,2 (10–100)	57,5 (32,5–90)	57,5 (15–100)	<0,001	0,010	<0,001
Психическое здоровье	64 (32–88)	68 (32–72)	64 (32–88)	72 (28–92)	64 (28–84)	72 (28–92)	<0,001	1,000	0,001
Жизненный тонус	35 (10–75)	50 (30–70)	40 (10–75)	50 (15–80)	55 (5–65)	50 (5–50)	<0,001	0,571	<0,001
Восприятие своего здоровья	35 (15–85)	50 (20–60)	40 (15–85)	50 (15–80)	55 (20–65)	55 (15–80)	<0,001	0,025	<0,001
Категория GDS, n (%)							<0,001	Н/И	<0,001
Без депрессии	31 (38,2)	14 (82,4)	45 (45,9)	58 (76,3)	25 (96,2)	83 (81,4)			
Возможная депрессия	12 (14,9)	1 (5,8)	13 (13,3)	12 (15,8)	—	12 (11,8)			
Депрессия	38 (46,9)	2 (11,8)	40 (40,8)	6 (7,9)	1 (3,8)	7 (6,8)			
Оценка боли в колене по ВАШ									
В покое	4 (0–10)	2 (0–8)	3,5 (0–10)	2 (0–6)	0 (0–6)	2 (0–6)	<0,001	0,040	<0,001
При ходьбе	8 (2–10)	7 (4–10)	8 (2–10)	7 (4–10)	6 (3–10)	6,5 (3–10)	<0,001	0,009	<0,001

P — значение меньше 0,05 (p < 0,05) считается статистически значимым

p_ж — значимость различия между женщинами в Группе 1 и Группе 2; p_м — значимость различия между мужчинами в Группе 1 и Группе 2;

p_г — значимость различия между Группой 1 и Группой 2; n — количество.

* Указано как медиана (мин. — макс.)

Таблица 4. Риск падений, устойчивость и индексы гармонии Фурье, полученные с помощью компьютерной постурографии в восьми положениях

	Группа 1			Группа 2			P _ж	P _м	P _г
	Женщины (n = 81)	Мужчины (n = 17)	Всего (n = 98)	Женщины (n = 76)	Мужчины (n = 26)	Всего (n = 102)			
Категория риска падений, n (%)									
Низкий	19 (23,4)	1 (5,9)	20 (20,4)	17 (22,3)	11 (42,3)	28 (27,5)	0,841	0,029	0,502
Промежуточный	23 (28,4)	5 (29,4)	28 (28,6)	19 (25)	6 (23)	25 (24,5)			
Высокий	39 (48,2)	11 (64,7)	50 (51)	40 (52,7)	9 (34,7)	49 (48)			
Индекс стабильности*									
Положение 1	21,5 (9,6–90,5)	24,6 (15,5–90,6)	22 (9,6–90,6)	18,6 (8,9–114,2)	19,4 (11,3–70)	19 (8,9–114,2)	0,202	0,164	0,132
Положение 2	21,2 (10,4–75,5)	29 (17,6–98,6)	22,7 (10,4–98,6)	23 (8,5–76,5)	19,4 (9–103,8)	21,7 (8,5–103,8)	0,568	<0,001	0,047
Положение 3	16,2 (9,6–43,1)	19,4 (10,7–53,8)	16,5 (9,6–53,8)	15 (5,6–76,8)	14,4 (9,4–53,8)	14,7 (5,6–76,8)	0,035	0,008	0,002
Положение 4	22 (8,7–69,1)	25,1 (15,7–75,1)	22,4 (8,7–75,1)	19,6 (6,9–59,2)	19,6 (10,6–56,9)	19,6 (6,9–59,2)	0,270	0,021	0,031
Положение 5	23,1 (6,1–77)	33,9 (16,8–109,3)	24,3 (6,1–109,3)	23,1 (8,7–66,5)	21,7 (10,7–76,5)	22,5 (8,7–76,5)	0,907	0,031	0,312
Положение 6	23 (5,5–90,3)	27,7 (19,6–73,3)	23,4 (5,5–90,3)	25,5 (9,6–60,3)	20,5 (11,8–78,9)	23,8 (9,6–78,9)	0,521	0,003	0,441
Положение 7	23,7 (7,6–82,1)	33 (13,8–78,1)	24,4 (7,6–82,1)	24,9 (6,4–60,2)	19,9 (12,8–91,9)	23,9 (6,4–91,9)	0,769	0,007	0,287
Положение 8	24,9 (6,1–130,2)	32 (4,7–80,2)	26,8 (4,7–130,2)	25,1 (5,9–75,5)	19,5 (12,1–92,7)	22,6 (5,9–92,7)	0,355	0,005	0,013
Индекс гармонии Фурье									
Положение 1	0,91 (0,25–1)	0,77 (0,29–0,99)	0,88 (0,25–1)	0,89 (0,33–1)	0,79 (0,39–0,99)	0,87 (0,33–1)	0,781	0,559	0,791
Положение 2	0,77 (0,23–0,99)	0,76 (0,22–0,98)	0,77 (0,22–0,99)	0,85 (0,11–0,99)	0,75 (0,4–0,97)	0,84 (0,11–0,99)	0,020	0,551	0,028
Положение 3	0,87 (0,22–1)	0,85 (0,34–0,97)	0,86 (0,22–1)	0,88 (0,32–0,99)	0,90 (0,6–0,99)	0,89 (0,32–0,99)	0,239	0,123	0,072
Положение 4	0,85 (0,17–0,99)	0,72 (0,31–0,97)	0,84 (0,17–1)	0,86 (0,26–0,99)	0,84 (0,28–0,99)	0,85 (0,26–0,99)	0,768	0,146	0,839
Положение 5	0,90 (0,42–0,99)	0,90 (0,28–0,98)	0,90 (0,28–0,99)	0,89 (0,22–0,99)	0,87 (0,45–0,98)	0,88 (0,22–0,99)	0,499	0,950	0,436
Положение 6	0,88 (0,38–0,99)	0,88 (0,51–0,98)	0,88 (0,38–0,99)	0,88 (0,51–0,98)	0,93 (0,48–0,99)	0,89 (0,28–0,99)	0,545	0,164	0,172
Положение 7	0,89 (0,23–0,99)	0,94 (0,48–0,98)	0,90 (0,23–0,99)	0,88 (0,28–0,99)	0,88 (0,52–0,99)	0,88 (0,5–0,99)	0,519	0,636	0,382
Положение 8	0,88 (0,03–0,99)	0,86 (0,49–0,98)	0,88 (0,03–0,99)	0,86 (0,16–0,98)	0,85 (0,45–0,99)	0,86 (0,16–0,99)	0,570	0,891	0,696

P — значение меньше 0,05 ($p < 0,05$) считается статистически значимым

p_ж — значимость различия между женщинами в Группе 1 и Группе 2; p_м — значимость различия между мужчинами в Группе 1 и Группе 2; p_г — значимость различия между Группой 1 и Группой 2. Положения: 1 — на стабильной поверхности / с открытыми глазами / лицом вперед; 2 — на стабильной поверхности / с закрытыми глазами / лицом вперед; 3 — на нестабильной поверхности / с открытыми глазами/лицом вперед; 4 — на нестабильной поверхности / с закрытыми глазами / лицом вперед; 5 — на стабильной поверхности / с закрытыми глазами / поворотом головы на 45 ° вправо; 6 — на стабильной поверхности / с закрытыми глазами / поворотом головы на 45 ° влево; 7 — на стабильной поверхности / с закрытыми глазами / наклоном головы назад на 30 °; 8 — на стабильной поверхности / с закрытыми глазами / наклоном головы на 30 ° вперед. n — количество.

* Указано как медиана (мин. — макс.)

Возможно, что несогласующиеся результаты обусловлены неоднородностью исследуемых выборок. Мы установили зависимость между нейропатической болью и более низким уровнем образования при ОАКС (табл. 1). Два предыдущих исследования, одно из которых проведено в Турции, не обнаружили связи между уровнем образования и болью [11, 12]. Важным моментом может быть то, что в обоих исследованиях нейропатическая боль оценивалась с помощью painDETECT, анкеты для самооценки.

Как показано в таблице 2 и сообщалось ранее [10], пациенты с ОА и нейропатической болью имели немного меньший рост и немного больший ИМТ и процент жировой ткани. Эти слабые, но значимые различия подвержены ошибке II рода при их обнаружении в мелкомасштабных исследованиях [11]. Можно предположить, что более высокий ИМТ связан с большей тяжестью ОА, что, в свою очередь, может способствовать нейропатической боли (табл. 3). Возможно, что наблюдаемое благоприятное влияние даже незначительного снижения ИМТ и объема жировой ткани на тяжесть и симптомы ОА подтверждает это предположение [32].

Неблагоприятный индекс тяжести ОА, рентгенологический класс и нарушения позы у пациентов с ОАКС и нейропатической болью может отражать основную патофизиологическую зависимость между тяжестью ОА и нейропатической болью, особенно если учитывать большую длительность симптомов и более пожилой возраст пациентов с нейропатической болью (табл. 1 и 3). Худшие результаты оценки физического функционирования и качества жизни у этих пациентов с нейропатической болью, возможно, являются результатом такой связи, однако также могут объективно влиять на настроение, восприятие боли и когнитивную функцию, что может быть связано с центральной сенсibilизацией [5–7]. Ранее описаны как сходные [5, 11], как и противоречивые результаты [9, 11, 13, 33], что также может быть обусловлено различиями в инструментах оценки и методологии, неоднородностью пациентов и отсутствием стандартизации.

Хотя риск падений у пациентов с ОАКС с нейропатической болью и без нее был сходным, показатели устойчивости и индексы гармонии Фурье в группе нейропатической боли были хуже, особенно при отсутствии поступающей зрительной и/или проприоцептивной информации (табл. 4). Это наблюдение было новым и, возможно, связано с большей тяжестью ОА в группе с нейропатической болью.

Усиленное восприятие боли, наличие болезненных зон вне коленного сустава и большая распространенность депрессии у пациентов с ОАКС и нейропатической болью указывает скорее на более

генерализованное психопатологическое состояние, чем на изолированную нейропатическую боль, и может объяснить восприимчивость к вторичной гипералгезии (табл. 1 и 3). Сходно с нашими результатами, ранее сообщалось, что у больных ОА с нейропатической болью больше сопутствующих заболеваний и они принимают больше лекарств, а также имеют худший метаболический профиль [10]. Важно, что пол значительно влиял на результаты исследования, хотя количество женщин среди пациентов с ОАКС с нейропатической болью и без нее было сходным.

Основным ограничением этого исследования является его единовременный план, не позволяющий установить причинно-следственные связи для сделанных наблюдений. Также следует учитывать возможность ошибки II рода при сравнениях мужчин между группами.

Выводы

В заключение, почти половина пациентов с ОАКС страдали от нейропатической боли, которая была связана с большей длительностью симптомов и более пожилым возрастом, меньшим уровнем образования, большим ИМТ, более серьезными рентгенологическими изменениями, худшими болевыми ощущениями, более низким физическим функционированием и качеством жизни, а также меньшей стабильностью. Пол оказывал очевидное влияние на результаты исследования. Отсутствие «золотого стандарта» оценки нейропатической боли и стандартизированной методологии при ОАКС затрудняет сравнение результатов разных исследований.



Литература

- Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos RA, Ramos E, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19:1270–85. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.009>
- Corti MC, Rigon C. Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors, and functional impact. *Aging Clin Exp Res.* 2003;15:359–63. <https://doi.org/10.1007/BF03327356>
- Kaçar C, Gilgil E, Urhan S, Arkan V, Dündar Ü, Oksuz MC, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int.* 2005;25:201–4. <https://doi.org/10.1007/s00296-003-0415-z>
- Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, Westwood FR, Murray F, Read SJ. Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation. *Pain.* 2007;128:272–82. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.12.022>
- Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21:1236–42. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.023>
- Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:549–56. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0279-x>
- Dimitroulas T, Duarte RV, Behura A, Kitas GD, Raphael JH. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:145–54. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.011>
- Oteo-Álvarez A, Ruiz-Ibáñez MA, Miguéns X, Stern A, Villoria J, Sánchez-Magro I, et al. High prevalence of neuropathic pain features in patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Pain Pract.* 2015;15:618–26. <https://doi.org/10.1111/papr.12220>

9. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, Ishikawa T, Ito T, Shigemura T, et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. *Yonsei Med J.* 2012;53:801–5. <https://doi.org/10.3349/yjmj.2012.53.4.801>
10. Fernandes GS, Valdes AM, Walsh DA, Zhang W, Doherty M. Neuropathiclike knee pain and associated risk factors: a cross-sectional study in a UK community sample. *Arthritis Res Ther.* 2018;27:215–21. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1717-6>
11. Polat CS, Dogan A, Sezgin Ozcan D, Koseoglu BF, Kocer Akselim S. Is there a possible neuropathic pain component in knee osteoarthritis? *Arch Rheumatol.* 2017;32:333–8. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2017.6006>
12. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19:647–54. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.03.007>
13. Hochman JR, French MR, Bermingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1019–23. <https://doi.org/10.1002/acr.20142>
14. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988;15:1833–40.
15. Tüzün E, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthr Cartil.* 2005;13:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.10.010>
16. Ware JE, Sherbourne CD. The Mos 36 item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473–83.
17. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF36) «nın Türkçe Versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999;12:102–6 (Turkish)).
18. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Psychiatr Res.* 1982;17:37–49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
19. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi.* 1997;34:62–71 (Turkish)).
20. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70:113–9. <https://doi.org/10.1080/02701367.1999.10608028>
21. Bolton JWR, Weiman DS, Haynes J, Hornung CA, Olsen GN, Almond CH. Stair climbing as an indicator of pulmonary function. *Chest.* 1987;92:783–8. <https://doi.org/10.1378/chest.92.5.783>
22. [No authors listed]. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111–7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
23. Kohen-Raz R. Application of tetra-ataxiometric posturography in clinical and developmental diagnosis. *Percept Mot Skill.* 1991;73:635–56. <https://doi.org/10.2466/pms.1991.73.2.635>
24. Friedrich M, Grein HJ, Wicher C, Schuetze J, Mueller A, Lauenroth A, et al. Influence of pathologic and simulated visual dysfunctions on the postural system. *Exp Brain Res.* 2008;186:305–14. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1233-4>
25. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN-4). *J Pain.* 2005;114:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>
26. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN-4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN-4. *J Pain.* 2010;11:1129–35. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.02.003>
27. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;16:494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
28. Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain.* 2021;162:2629–34. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002324>
29. Chappell AS, Desaiyah D, Seifert HL, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract.* 2011;11:33–41. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00401.x>
30. Sofat N, Harrison A, Russell MD, Ayis S, Kiely PD, Baker EH, et al. The effect of pregabalin or duloxetine on arthritis pain: a clinical and mechanistic study in people with hand osteoarthritis. *J Pain Res.* 2017;10:2437–49. <https://doi.org/10.2147/jpr.s147640>
31. French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.008>
32. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. *Obes Rev.* 2014;15:578–86. <https://doi.org/10.1111/obr.12173>
33. Narayan RV, Thabrah MM, Poduval M. Neuropathic pain among patients with primary knee osteoarthritis: results of a cross sectional study from a tertiary care centre in Southern India. *Indian J Rheumatol.* 2017;12:132–8. https://doi.org/10.4103/injr.injr_90_16



Мильгамма®

Мильгамма® — это витамины группы В оригинального качества в комплексной терапии нейропатической и ноцицептивной скелетно-мышечной боли²⁻⁴

КАЖДЫЙ ВТОРОЙ ПАЦИЕНТ СО СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛЬЮ ИМЕЕТ НЕЙРОПАТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ^{5, 6}



Лидокаин Мильгамма в новой упаковке

При включении в схему лечения скелетно-мышечной боли:

- Значимо снижает боль с первого дня³
- Снижает курсовую потребность в НПВП в 2 раза⁷
- Лидокаин делает инъекцию в 2 раза более комфортной⁸



- Бенфотиамин проникает в клетку в 120 раз лучше, чем водорастворимые формы тиамин⁹
- У 97% пациентов отмечен положительный результат терапии^{*, 2}
- Для восстановления нужно время: курс от 4 недель^{** , 2, 11}

РЕКОМЕНДОВАННАЯ СХЕМА ТЕРАПИИ^{2, 10, 11}

Мильгамма®^{***}
Мильгамма® композитум

Дни лечения



Курс от 4 недель

* Суммарное количество пациентов с «хорошим» и «умеренным» эффектом после 4 недель нейротропной терапии Мильгамма® с переходом на Мильгамма® композитум.

** Более 90% неврологов назначают препарат курсом от 4 недель.

*** В случаях выраженного болевого синдрома для быстрого достижения высокого уровня препарата в крови лечение целесообразно начинать с 2,0 мл в сутки в течение 5-10 дней.
1. №1 у неврологов среди витаминов группы В в инъекциях. Данные Prindex, 3 квартал 2024. 2. Баринов А.Н. и соавт. // РМЖ. Неврология. 2016, 24, 3. В рамках комбинированной терапии. Данилов А. Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // РМЖ. 2008; спецвыпуск «Болевой синдром», с. 35. 4. Левин О. С., Мосейкин И. А. Комплекс витаминов группы В (мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2009. – Т. 109. – №. 10. – С. 30-35. 5. Demir U. G., Demir A. N., Toraman N. F. Neuropathic pain in knee osteoarthritis // Advances in Rheumatology. – 2021. – Т. 61. – С. 67. 6. Gudala K et al. High Prevalence of neuropathic pain component in patient with low back pain. Evidence from metaanalysis. Pain Physician 2017; 20:343-352. 7. Благодаря лечебным дозам витаминов группы В. Calderon-Ospina C., Nava-Mesa M., Arbelaez Ariza C. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. Pain Med. 2020 Apr; 21(4): 766-781. 8. Вознюк К. О., Чурюканов М. В., Бахтадзе М. А. Российский журнал боли. 2020. Т. 18. № 3. 9. Heinrich H.C. Thiamin- und folsauremangel bei chronischem Alkoholismus, eisenund cobal- aminmangel bei veganischer Ernährung. Ernährungs-Umschau // Ernährungs-Umschau. 1990; 37: 594-607. 10. Общая характеристика лекарственного препарата Мильгамма® РУ № ЛП-№(001507)-(П)-РУ. 11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мильгамма® композитум, РУ № П N012551/01

Дистрибьютор в РФ и организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Верваг Фарма», 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3, корп. 4. Тел. +7 (495) 382-85-56
adr@woerwagpharma.ru www.woerwagpharma.ru



Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Системное воспаление и остеоартрит позвоночника (фасеточный синдром). Противовоспалительная и обезболивающая эффективность инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ® БИО

Результаты исследования

Ан. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

Патологические изменения фасеточных суставов (ФС) позвоночника и крестцово-подвздошного сочленения являются одной из причин острой и хронической неспецифической боли в спине и диагностируются у 15–66 % пациентов с болевым синдромом различной степени тяжести, локализации и продолжительности [1, 2].

ФАСЕТОЧНЫЙ СИНДРОМ

Фасеточный синдром (от фр. *facette* — малая поверхность; синонимы: спондилоартрит, спондилоартропатия, остеоартрит или остеоартроз ФС) — это симптомокомплекс с выраженной болью в нижней части спины, источником которой являются повреждения структурных компонентов межпозвоночных (фасеточных, апофизеальных, дугоотростчатых) суставов. ФС — истинные синовиальные суставы, они анатомически и функционально отличаются от фиброно-хрящевого соединения межпозвоночного диска (рис. 1). Структурными компонентами ФС являются фиброзная капсула, синовиальная мембрана, хрящ, а также околосуставные костные и мышечные ткани.

В большинстве случаев боль в ФС возникает как результат воздействия стресс-факторов и многолетней микротравматизации, связанной с неоптимальным объемом движений в суставах и повышением нагрузки на них вследствие дегенерации межпозвоночных дисков. Постепенно до 70 % нагрузки переходят



Рис. 1. Фиброно-хрящевые соединения межпозвоночных дисков и истинные синовиальные дугоотростчатые суставы.

с диска на суставы, вызывая синовит с накоплением жидкости, растягивание капсулы сустава, подвывихи в нем, эрозию и деструкцию хряща. Дальнейшая дегенерация в совокупности с микротравмами и перегрузками приводит к околосуставному фиброзу, формированию остеофитов и, в итоге, к практически полной потере хряща (рис. 2) [3–5].

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФАСЕТОЧНОГО СИНДРОМА

Результаты молекулярно-биологических исследований свидетельствуют о том, что параллельно с дегенеративными изменениями в ФС протекают воспалительные процессы, вклад которых в клини-

ческую картину фасеточного синдрома значителен, так как именно патологически измененный хрящ и синовиальная оболочка продуцируют провоспалительные цитокины. А возникновение боли связано с противовоспалительным ответом, в который вовлекаются простагландины, оксид азота и цитокины — фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкины (ИЛ) различных подтипов.

В 2024 г. в журнале «Biomedicine and Pharmacotherapy» Xia Q. и соавт. опубликовали обзор «Progress in the Molecular Mechanisms of Intervertebral Disc Degeneration», в котором особое место было отведено новейшим данным о критической роли воспалительных факторов в патогенезе хронической неспе-

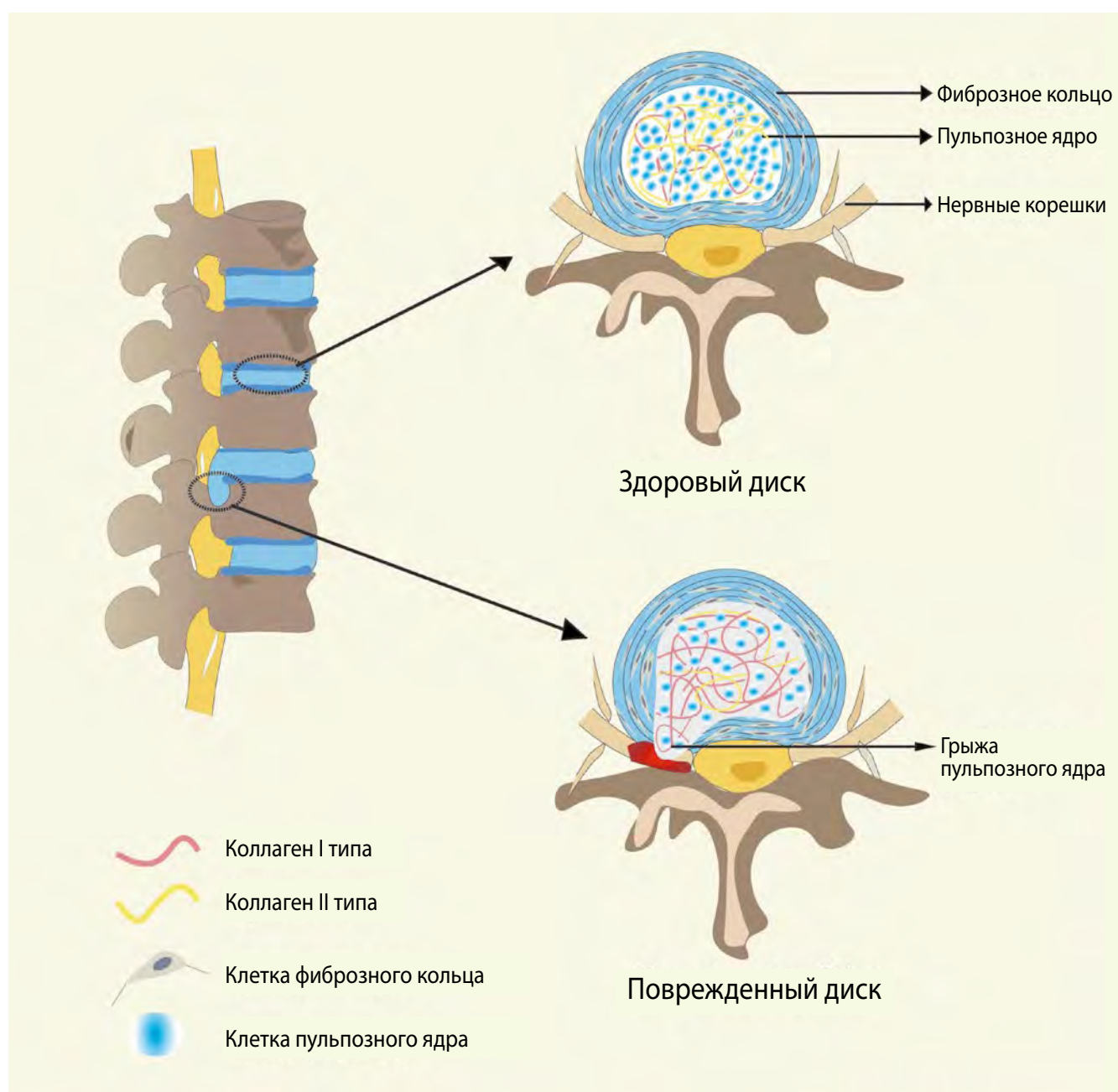


Рис. 2. Структурные изменения в поврежденном хряще по сравнению с нормой [3–5].

цифической боли в спине [5]. Авторами обзора было отмечено, что повышенная экспрессия практически всех подтипов интерлейкинов наблюдается в дегенерированных тканях диска, причем уровень ИЛ-1 увеличивается синхронно с усугублением тяжести процесса дегенерации. ИЛ-1, охватывающий подтипы ИЛ-1 β и ИЛ-1 α , выступает в качестве основного воспалительного медиатора деструкции диска. ИЛ-1 признан критически важным фактором воспаления и экспрессируется активированными моноцитами, макрофагами и фибробластами. Провоспалительные цитокины нарушают клеточное равновесие внеклеточного матрикса, способствуя синтезу и повышенной активности матриксных металлопротеиназ, ферментов, разрушающих матрикс [6, 7]. Универсальный цитокин ФНО- α стимулирует воспалительные реакции и усиливает боль, и его концентрация коррелирует со степенью дегенерации диска [8]. Сигнальный путь универсального ядерного фактора транскрипции NF- κ B (nuclear factor κ B) также имеет решающее значение в регуляции синтеза воспалительных медиаторов — аномальная регуляция NF- κ B фиксируется в поврежденных дисках [9]. Сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), включающей серин / треониновые фосфотрансферазы, играет важную роль в преобразовании внешних стимулов в различные внутриклеточные реакции. Этот путь активируется связыванием факторов роста, провоспалительных цитокинов с рецепторами клеточной поверхности, которые, в свою очередь, передают сигналы нижестоящим эффекторам в ядре, влияя на такие процессы, как воспаление, клеточная дифференцировка, пролиферация и апоптоз [10, 11].

Все вышеописанные молекулярно-биологические механизмы приводят к хроническому воспалению, которое вызывает необратимые структурные и биохимические изменения в межпозвоночных дисках, завершаясь гибелью клеток пульпозного ядра и прогрессированием дегенерации диска [6, 7]. Необходимо отметить, что механизмы воспалительно-дегенеративно-дистрофического процесса в ФС позвоночника соответствуют типичному патогенезу остеоартрита крупных суставов. Также есть предположение, что цитокины, вырабатываемые в синовиальной оболочке суставов, могут распространяться и на корешки близлежащих нервов, приводя к возникновению симптомов, характерных для радикулопатии [12, 13].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФАСЕТОЧНОМ СИНДРОМЕ

Учитывая новейшие молекулярно-биологические данные о роли воспаления в патогенезе остеоартрита позвоночника (фасеточный синдром), включение

в комплексную терапию пациентов с неспецифической болью в спине препаратов группы SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) является клинически обоснованным. Так как структурно-модифицирующее действие препаратов этой группы реализуется за счет инактивации провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B, то на фоне терапии происходит торможение воспалительных реакций. Также под влиянием компонентов препаратов группы SYSADOA наблюдается процесс ингибирования представителей семейства металлопротеинкиназ MMP1, MMP3, MMP16, MMP24, разрушающих внеклеточный матрикс [15].

Среди представителей данной группы препаратов отличительными характеристиками обладает биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы (препарат АМБЕНЕ® БИО). АМБЕНЕ® БИО является комплексным препаратом, обладающим биорегуляторной активностью за счет наличия в составе низкомолекулярных хондропептидов, а также включения необходимых аминокислот, важных для синтеза внеклеточного матрикса и поддержания основы волокнистого хряща межпозвоночного диска (в том числе глицина и пролина) [15]. Наличие минералов и органических ионов в составе АМБЕНЕ® БИО обеспечивает поддержание биохимических процессов, происходящих в тканях диска [15]. Выверенный состав АМБЕНЕ® БИО, высокая степень очистки и антигиалуронидазная активность обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях хряща [16, 17].

На фоне применения препарата АМБЕНЕ® БИО уменьшается боль и воспаление, замедляется процесс дегенерации межпозвоночного диска, восстанавливается цитоархитектоника суставного хряща [18]. Клиническая эффективность препарата АМБЕНЕ® БИО в комплексной терапии неспецифической боли в спине и при различных патологических состояниях, которые сопровождаются процессом дегенерации позвоночных дисков, подтверждена результатами отечественных исследований [19–20].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ОБЕЗБОЛИВАЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА АМБЕНЕ® БИО. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2023–24 гг. на базе 15 клинических центров в различных городах России было проведено открытое проспективное многоцентровое исследование эффективности терапии хондропротектора АМБЕНЕ® БИО у пациентов с хронической неспецифической болью в спине. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет

Таблица 1. Характеристика распределения пациентов по тяжести боли по визуальной аналоговой шкале

Визит	Нет боли (0-4)	Слабая (5-44)	Умеренная (45-74)	Сильная (75-100)	Тест Бхалпара, p-value*
1	0	0	60	0	
2	3	53	4	0	<0,0001
3	31	29	0	0	<0,0001
4	46	14	0	0	<0,0001

* Критерий статистической значимости изменения состава групп по силе боли между скринингом и визитами

Таблица 2. Анализ обезболивающей эффективности препарата АМБЕНЕ® БИО с применением визуальной аналоговой шкалы методами описательной статистики*

Визит	N	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Q25	Q75	SD	CV	SE
1	60	56	55	45	65	50	60	6,04	10,78	0,78
2	60	20,83	20	3	50	10	30	13,81	66,29	1,78
3	60	7,33	0	0	30	0	12,5	9,2	125,45	1,19
4	60	2,68	0	0	20	0	0	5,47	203,72	0,71

* Q25 — первая квартиль 25 % процентиль, Q75 — третья квартиль 75 % процентиль, SD (Standart deviation) — стандартное отклонение, CV (Coefficient of variation) — коэффициент вариации, SE (Standart error) — стандартная ошибка

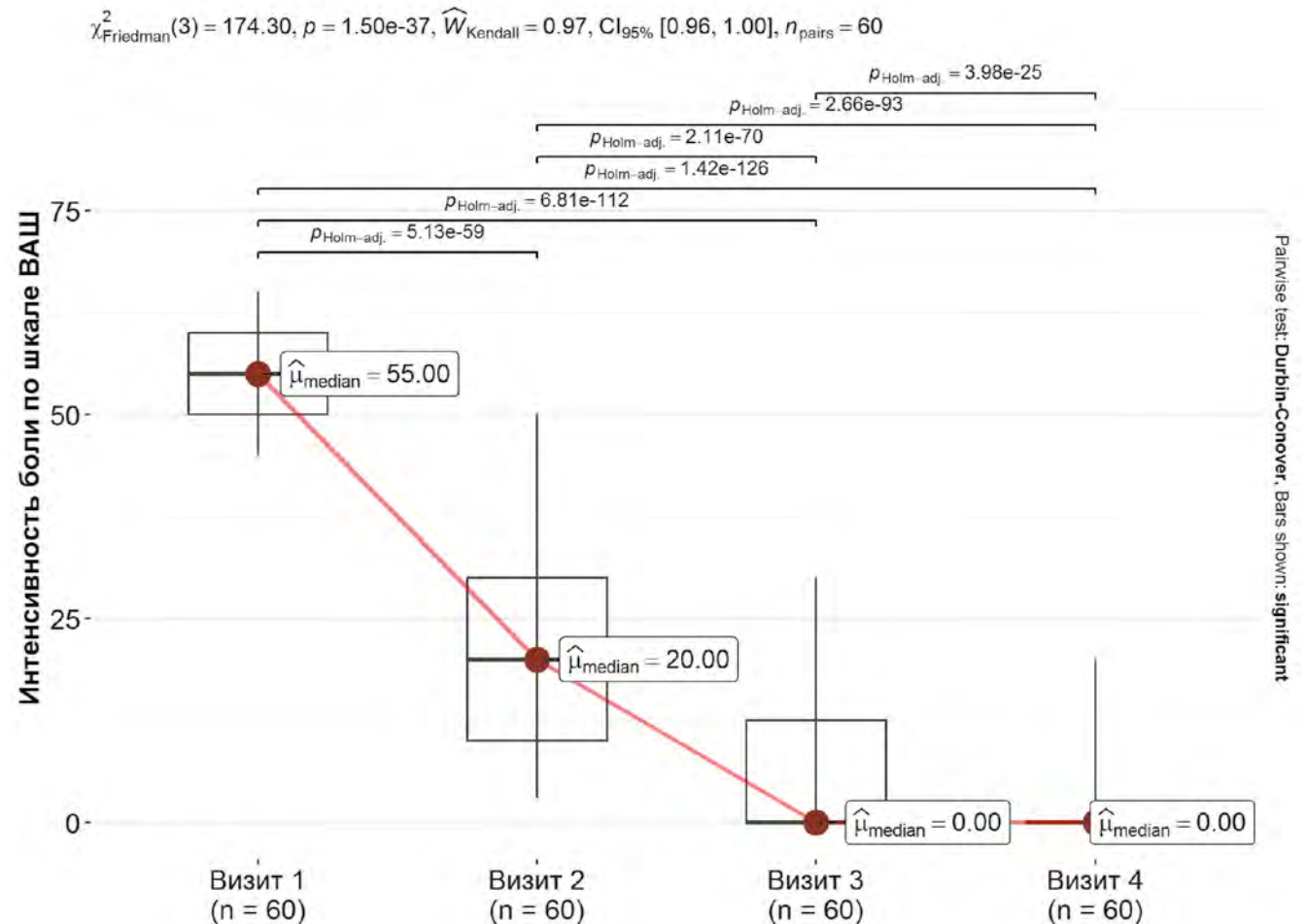


Рис. 3. Изменения значения показателя визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) по визитам*

* Приведены значения непараметрического теста Фридмана и p-value (значение вероятности) парного теста Дарбина — Коновера с поправкой Холма — Бонферрони.

$$t_{\text{Student}}(59) = 19,6, p = 1,76e-27, \hat{g}_{\text{Hedges}} = 2,49, \text{CI}_{95\%} [1,98, 3], n_{\text{pairs}} = 60$$

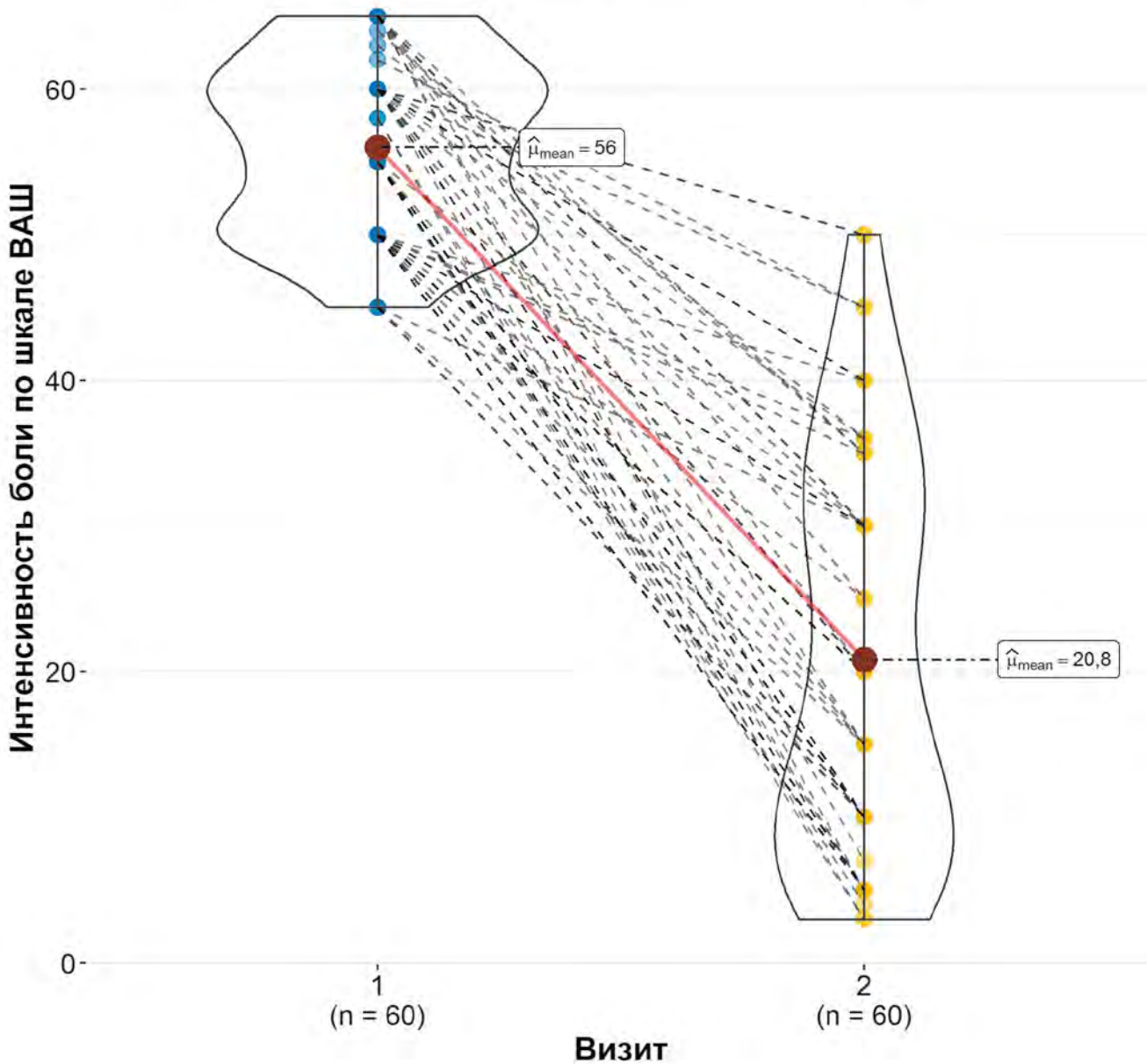


Рис. 4. Выраженное уменьшение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 3 недели после начала приема препарата по сравнению с исходными данными*

* Приведены значения критерия Стьюдента.

с жалобами на хронический болевой синдром в нижней части спины (среднее значение по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) $56 \pm 6,04$ мм).

Основная первичная цель проведенного исследования — оценка снижения уровня боли на фоне комплексной терапии с препаратом АМБЕНЕ® БИО.

В качестве первичной конечной точки использовали средний балл интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале ВАШ в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии по сравнению с исходными данными, полученными во время первого визита.

Дизайн исследования предусматривал формирование одной группы, участникам которой были назначены внутримышечные инъекции препарата АМБЕНЕ® БИО в дозе 0,1 г/ 1 мл по 2 мл однократно через день (10 инъекций) на фоне стандартной медикаментозной терапии, которая могла включать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты и витамины группы В, а также следующие реабилитационные мероприятия — лечебную физкультуру, дыхательную гимнастику, механотерапию и диетотерапию.

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –**
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА²



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²



ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЕСА (300-600 ДА)²

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.

2. Данилов А.Б., Лиля А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

Оценка *первичной конечной точки* при анализе результатов исследования выявила следующие показатели: средний балл интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии с включением препарата АМБЕНЕ® БИО демонстрирует клинически и статистически значимое снижение ($p < 0,0001$).

После окончания курса терапии АМБЕНЕ® БИО 93 % пациентов почувствовали выраженное снижение интенсивности боли (ВАШ $20,83 \pm 13,81$), из них у 5 % боль купировалась полностью. Через 3 и 6 месяцев от начала лечения улучшение наблюдалось у 100 % пациентов, а снижение значений показателя ВАШ составляло 87 % и 95 % соответственно, относительно значений от начала терапии.

Основным инструментом в анализе эффективности препарата АМБЕНЕ® БИО была шкала самооценки боли — ВАШ, использование которой позволило собрать объективные данные об индивидуальных характеристиках болевого синдрома участников исследования. Распределение пациентов по тяжести боли по шкале ВАШ отражено в табл. 1. Анализ полученных данных осуществлялся методами описательной статистики и подтвердил достоверность полученных в результате исследования результатов (табл. 2).

На рисунке 3 представлена диаграмма изменения значения показателя ВАШ от первого до четвертого визитов — приведены значения непараметрического теста Фридмана и p -value парного теста Дарбина — Коновера с поправкой Холма — Бонферрони.

Выводы

На основании приведенных данных обезболивающей и противовоспалительной эффективности препарата АМБЕНЕ® БИО можно сделать следующие выводы:

- наблюдается клинически и статистически значимое снижение значения показателя ВАШ между визитами ($p < 0,0001$);
- ко второму визиту улучшение наблюдается у 93 % пациентов, а средний балл интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ составляет 20,83, то есть 37 % от исходного значения;
- на третьем и четвертом визитах улучшение наблюдается у 100 % пациентов, а снижение значений

показателя ВАШ составляет 87 % и 95 % соответственно, по сравнению со значениями, полученными во время первого визита.



Литература

1. Manchikanti L, Pampati VS, Fellows B, et al. Prevalence of lumbar facet joint pain in chronic low back pain. *Pain Physician*. 1999; 2:59–64.
2. Schwarzer AC, Wang S, Bogduk N, et al. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: A study in an Australian population with chronic low back pain. *Am Rheum Dis*. 1995; 54:100–6.
3. Bogduk N. Lumbar Facet Syndrome. In: Steven D. Waldman SD, ed. *Pain Management*. Philadelphia: W. B. Saunders; 2007. P. 769–76.
4. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol*. 2011; 40 (1):13–23.
5. Xia Q, Zhao Y, Dong H, Mao Q, Zhu L, Xia J, Weng Z, Liao W, Hu Z, Yi J, Feng S, Jiang Y, Xin Z. Progress in the study of molecular mechanisms of intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother*. 2024 May;174:116593. doi: 10.1016/j.biopha. 2024.116593. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38626521
6. Monchaux M, Forterre S, Spreng D, Karol A., Forterre F, Wuertz-Kozak K. Inflammatory processes associated with canine intervertebral disc herniation *Front. Immunol.*, 8 (2017), p. 1681.
7. Ruiz-Fernández C., Francisco V., Pino J., Mera A., González- Gay M. A. et al. Molecular Relationships among Obesity, Inflammation and Intervertebral Disc Degeneration: are Adipokines the Common Link? *Int. J. Mol. Sci.*, 20 (8) (2019).
8. Guo Y., Li C., Shen B., Zhu Z., Chen X., Hu T., Wu D. Is There Any Relationship between Plasma IL-6 and TNF- α Levels and Lumbar Disc Degeneration? A Retrospective Single-Center Study *Dis. Markers*, 2022.
9. Zhang Y., Zhang Y. S., Li X. J., Huang C. R., Yu H. J., Yang X. X., Wang B. X. Overexpression of miR-150 Inhibits the NF- κ B Signal Pathway in Intervertebral Disc Degeneration through Targeting P2 \times 7, Cells, tissues, organs 207 (3-4) (2019) 165–176.
10. H. J. Zhang, H. Y. Liao, D. Y. Bai, Z. Q. Wang, X. W. Xie MAPK /ERK signaling pathway: a potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration *Biomed. Pharmacother.*, 143 (2021), Article 112170
11. Morrison D. K. MAP kinase pathways *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 4.
12. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1; 29 (19):2091-5.
13. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1; 33 (19):2041–6.
14. Patrick du Souich. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142 (3):362–74.
15. Заболевания межпозвоночных дисков / Юрген Кремер; пер. с англ.; под общ. ред. проф. В. А. Широкова. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 472 с.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ® БИО.
17. Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию-жидкость «Биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы».
18. Денисов Л. Н. с соавт. «Остеоартрит — аспекты фармакотерапии», *Современная ревматология* № 2, 2018.
19. Кузнецова Е. Б., Кузнецов Н. С. Хондропротекторы в комплексной терапии неспецифической боли в спине: оценка эффективности. *Consilium Medicum*. 2023;25 (11).
20. Фекистов А. Ю., Воробьева Л. Д., Алексеева О. Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» 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.

Боль в спине и депрессия. Два компонента – четыре мишени

По материалам докладов в рамках XV Междисциплинарного международного конгресса «Manage Pain» (Управляй болью!) 5–7 ноября 2024 г., Москва

Модератор: Данилов Андрей Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Спикеры:

Якупов Эдуард Закирзянович — д-р мед наук, профессор, руководитель Нейроклиники и Образовательного центра профессора Якупова, г. Казань

Отчаяние боли. Взгляд пациентов на хроническую боль и ее лечение

Сиволап Юрий Павлович — д-р мед наук, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института РУДН, г. Москва

Коморбидность в неврологии: явная боль и не всегда явная депрессия

Козлов Иван Генрихович — д-р мед наук, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, вице-президент Российского научного общества иммунологов, г. Москва

Современные подходы к терапии боли в спине

Боль в спине — самая частая причина обращения к неврологу. Хронизация боли происходит у каждого пятого пациента и включает в себя различные механизмы — периферическую и центральную сенситизацию, нисходящую дезингибицию, у многих пациентов также выражен дисфункциональный компонент боли. При этом депрессия встречается у пациентов с болью в спине чаще, чем если это было бы обусловлено простым статистическим совпадением.

Дорсумио — новый препарат, комбинация тизанидина пролонгированного высвобождения 6 мг и миртазапина 15 мг, для специализированной терапии хронической боли в спине, сопровождающейся симптомами депрессии [1].

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ В СПИНЕ

Хроническая боль — это состояние, при котором больной испытывает продолжительный стресс и сталкивается с множеством повседневных трудностей, влияющих на все аспекты его жизни. Хроническая боль истощает эмоциональные ресурсы человека, приводя к ощущению беспомощности и безнадежности и, в итоге, к депрессии и социальной дезадаптации. Каждый пятый человек в мире страдает от хронической боли [2]. И основной вклад в это тяжелое бремя для мировой системы здравоохранения вносит хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС), которая является ведущей причиной временной или стойкой утраты работоспособности и остается одной из основных причин инвалидности во всем мире [3, 4].

По данным международного исследования, проведенного Kamper St. и соавт. в 2020 г., только 20 % с болью в спине получают адекватную помощь и эффективные рекомендации [5]. На основании результатов этой работы можно сделать вывод о том, что остальные 80 % пациентов составляют группу риска с неутешительным прогнозом по ожидаемому качеству

жизни. Эта ситуация во многом обусловлена доминированием на протяжении многих лет биомедицинской модели болезни, согласно которой боль является прямым отражением органического поражения или травматического повреждения. Именно эта модель объясняет многочисленные диагностические исследования, которым подвергается пациент с болью в спине. И основная их цель — найти повреждение, так называемый источник боли, компенсация которого приведет к излечению. Но этого не происходит, и число пациентов с ХНБС только растет.

БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ БОЛИ

Известный всем российским врачам невролог Александр Моисеевич Вейн был одним из первых ученых — клиницистов, который с 70-х годов прошлого столетия изучал психосоциальные аспекты боли и подчеркивал их значение для реальной клинической практики. Но только в начале третьего тысячелетия была разработана биопсихосоциальная концепция боли, позволяющая учесть весь комплекс явлений, приводящих к развитию хронической боли, и определить пути ее наиболее эффективной терапии. В соответствии с этой концепцией боль представляет собой результат динамического взаимодействия биологических, психологических и социокультурных факторов. Монография *Physiological and psychological bases of pain* (автор — Turk D.C.), в которой впервые было дано официальное определение биопсихосоциальной концепции боли, опубликована в 2001 г. в США и в 2012 г. переиздана [6].

В 2018 г. в журнале *Lancet* был опубликован обзор Hartvigsen J. и соавт. под названием *What low back pain is and why we need to pay attention*. В рамках этого масштабного обзора, созданного специальной группой авторов (*Lancet Low Back Pain Series Working Group [Corporate Author]*) обозначены векторы, которые должны лежать в основе биопсихосоциального подхода к терапии пациентов с болью в спине (рис. 1) [7].

Реализация биопсихосоциальной концепции при боли в спине в реальной клинической практике направлена на «лечение больного», а не на «лечение боли». Для персонализированного подхода к терапии недостаточно иметь только клинические рекомендации, необходимо учитывать комплекс факторов, связанных с самим пациентом (индивидуальный фенотип боли, возраст, пол, психика, сон, физическая активность, когнитивные функции, социальные факторы, коморбидность).

Внедрение в клиническую практику мультидоменного скринингового подхода позволяет разработать для каждого пациента индивидуальную программу



Рис. 1. Что требует внимания при боли в спине [7]

терапии, основанную на биопсихосоциальной концепции. Этот подход включает анализ фенотипа боли по пяти доменам (рис. 2) и анализ статуса пациента по пяти доменам (рис. 3) [8].

Для каждого фенотипа определены свои критерии, которые косвенно могут свидетельствовать о специфических патофизиологических механизмах боли и, соответственно, помочь с выбором лекарственных препаратов и методов лечения [9].

Характеристика фенотипа «мышечный спазм»:

- мышечное напряжение
- уплотнение и/или укорочение мышцы



Рис. 2. Пять доменов по фенотипу боли [8]

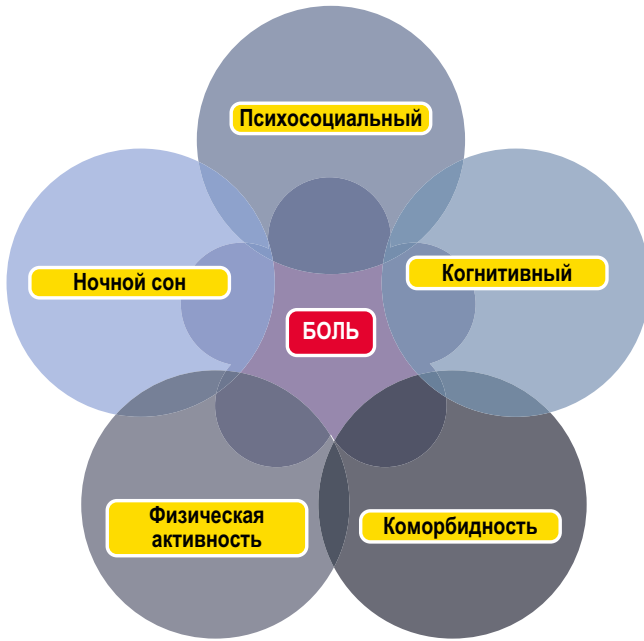


Рис. 3. Пять доменов по статусу пациента [8]

- сокращение объема движений
- повышение тонуса мышц
- болезненность мышцы при пальпации
- неправильный двигательный стереотип

При выявлении фенотипа «мышечный спазм» рекомендуются следующие методы воздействия: миорелаксанты (эперизон, тизанидин, толперизон, баклофен), мануальная терапия, кинезиотерапия, тейпирование, массаж. Важно донести до пациента, что мышечный спазм возникает из-за слабости мышечно-скелетной системы в ответ на нарушения осанки, смещение центра тяжести, неправильные стереотипы движения. В связи с этим расслабление мышц — лишь первый этап лечения. Для предотвращения рецидивов боли обязательными являются биомеханическое восстановление слабых звеньев организма, укрепление и тренировка мышц.

Оценка пациентов по пяти выделенным доменам, безусловно, не охватывает все возможные факторы, влияющие на восприятие и патогенез боли. Но в скрининговом режиме оценка именно этих факторов имеет особое значение при составлении рекомендаций по реабилитации пациентов с ХНБС. К примеру, при абсолютно правильно подобранной фармакотерапии с учетом фенотипов боли, но при игнорировании или недооценке тревожных и/или депрессивных нарушений у пациента, высокого уровня катастрофизации, низкого уровня физической активности, инсомнии, когнитивных, коморбидных нарушений трудно будет рассчитывать на успех реабилитации.

ДОМЕН «ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ»

Задача по выявлению тревоги у пациентов ХНБС часто не ставится и, следовательно, не назначается адекватная терапия. ХНБС и сопутствующая тревога связаны с отрицательными результатами реабилитации, функциональной дезадаптацией и снижением качества жизни, повышается риск развития нарушений сна и депрессивных расстройств. У пациентов с выраженным доменом «Психосоциальный» часто наблюдаются осложнения в связи с избыточным употреблением болеутоляющих лекарств, которые не приносят желаемого облегчения. Повышенная тревожность также может способствовать мышечному напряжению и развитию миофасциальной боли. Поэтому клиническая оценка всех пациентов с ХНБС должна включать скрининг на предмет наличия симптомов тревоги.

Для оценки тревожности можно использовать опросник GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7 или ГТР-7, опросник Генерализованных тревожных расстройств-7) [10].

При выявлении тревожных нарушений должны быть составлены конкретные рекомендации по лечению. Терапия первой линии включает варианты фармакотерапии с антидепрессантами и использование когнитивно-поведенческой психотерапии. Депрессия является серьезным фактором риска перехода острой боли в хроническую и однозначно способствует хронификации боли.

МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЗАЦИИ БОЛИ

Механизм хронизации боли в спине связан в первую очередь с остро возникшей и нарастающей ноцицептивной импульсацией в корковые центры восприятия боли в головном мозге через задние корешки и нейроны задних рогов спинного мозга [11]. Одновременно болевые импульсы активируют мотонейроны передних рогов спинного мозга, что приводит к локальному мышечному спазму и ишемии мышц, которая, в свою очередь, дополнительно усиливает активацию ноцицепторов и усиливает болевой сигнал [11]. Достаточно часто ноцицептивный механизм боли в спине дополняется нейропатическими механизмами, связанными с повреждением нервных волокон в составе спинальных корешков, таким образом, боль в спине приобретает смешанный характер. Длительно сохраняющаяся болевая афферентация сопровождается развитием периферической и центральной сенситизации. В дальнейшем, при отсутствии своевременной терапии на этапах сенситизации к этим механизмам присоединяется нисходящая дезингибция (растормаживание), связанная с нарушением работы серотонинергических, норадренергических, опиоидных и ГАМКергических систем [12].

Процесс хронизации боли также ассоциирован с повышением активности аффективных и мотивационных систем, связанных с ее избеганием. Многочисленные исследования показали, что среди людей с хронической болью, в том числе ХНБС, широко распространена депрессия. Показано, что выраженная депрессия сопровождает хроническую боль в 30–54 % случаев, что значительно выше показателя в 5–8 %, характерного для населения в целом [13]. Депрессия при ХНБС связана с нарушением работы серотонинергических систем и выступает в роли дополнительного психического фактора, приводящего к усилению восприятия боли. Наличие расстройств настроения у пациентов с ХНБС, помимо усиления боли, приводит к нарушениям сна, стойкому ухудшению качества жизни, снижению ежедневной активности и работоспособности [14, 15].

Таким образом, в большинстве случаев для пациентов с ХНБС характерно сочетание всех компонентов боли — ноцицептивного, нейропатического и дисфункционального, что значительно осложняет процесс подбора терапии разнообразного, с точки зрения механизмов, смешанного болевого синдрома.

ДОРСУМИО — СИЛА ДВУХ КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХНБС

В 2024 году в арсенале российских врачей появился новый отечественный оригинальный препарат Дорсумио, содержащий комбинацию миорелаксанта тизанидина в дозе 6 мг и антидепрессанта миртазапина в дозе 15 мг.

Таблетка Дорсумио состоит из двух слоев: первый слой — миртазапин немедленного высвобождения (T_{max} 1 час), второй слой — тизанидин в пролонгированной форме (T_{max} 3,5 часа). Это позволяет поддерживать стабильную концентрацию препарата в организме в течение длительного времени и принимать его всего один раз в сутки, что является серьезным преимуществом для увеличения приверженности пациентов терапии [1]. Необходимо отметить, что по данным опроса амбулаторных врачей, пациенты часто отказываются принимать антидепрессанты из-за боязни привыкания, а также непонимания принципа лечения боли препаратами этой группы. Врачам приходится тратить время на разъяснения, а пациент может так и не начать терапию антидепрессантом. Комбинированный препарат Дорсумио облегчает врачу взаимодействие с пациентом.

Тизанидин — спазмолитик и центральный миорелаксант. Механизм его действия в составе Дорсумио связан с активацией пресинаптических α^2 -рецепторов и подавлением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов, что приводит к снижению по-

вышенного тонуса скелетных мышц и уменьшению спазма, способствуя снижению периферической и (опосредованно) центральной сенситизации [16]. По имеющимся данным, тизанидин также оказывает центральное противоболевое действие за счет уменьшения высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге [17].

Миртазапин — атипичный тетрациклический антидепрессант из категории норадренергических и специфических серотонинергических антидепрессантов (noradrenergic and specific serotonergic antidepressants — NaSSA) с широким спектром нейротропных фармакологических эффектов. Миртазапин влияет на норадренергическую (антагонист α^2 -адренорецепторов) и серотонинергическую систему, восстанавливая ингибированные нисходящие системы подавления боли и снижая влияние психогенного компонента за счет антидепрессивного эффекта (стимулирует 5HT1A-серотониновые рецепторы). Наряду с антидепрессивным действием, миртазапин оказывает некоторый противотревожный эффект, благодаря ингибированию 5HT2A- и 5HT2C-серотониновых рецепторов [18].

Сочетание тизанидина и миртазапина в одном препарате позволяет нивелировать снижение артериального давления под влиянием тизанидина и в некоторой степени уменьшать выраженность снотворного эффекта вследствие ингибирования миртазапином центральных α^2 -адренорецепторов. Таким образом, Дорсумио в равной степени воздействует на все основные патологические механизмы, лежащие в основе хронической боли, — периферическую и центральную сенситизацию, нисходящую дезингибицию (растормаживание), а также психогенный компонент боли, характерные для хронического смешанного болевого синдрома (рис. 4) [19]. С учетом данных о том, что большинство форм ХНБС является неспецифическими и проблемными в отношении определения этиологии, а также сочетающимися различными патофизиологические компоненты боли, становится очевидным преимущество Дорсумио в терапии именно ХНБС за счет своего многоуровневого действия.

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ДОРСУМИО

В соответствии с официально утвержденной инструкцией комплексный препарат Дорсумио назначается при следующих заболеваниях (коды МКБ-10) [1]:

- Дорсалгия (M54)
- Цервикалгия (M54.2)
- Ишиас (M54.3)
- Люмбаго с ишиасом (M54.4)
- Боль внизу спины (люмбалгия) (M. 54.5)

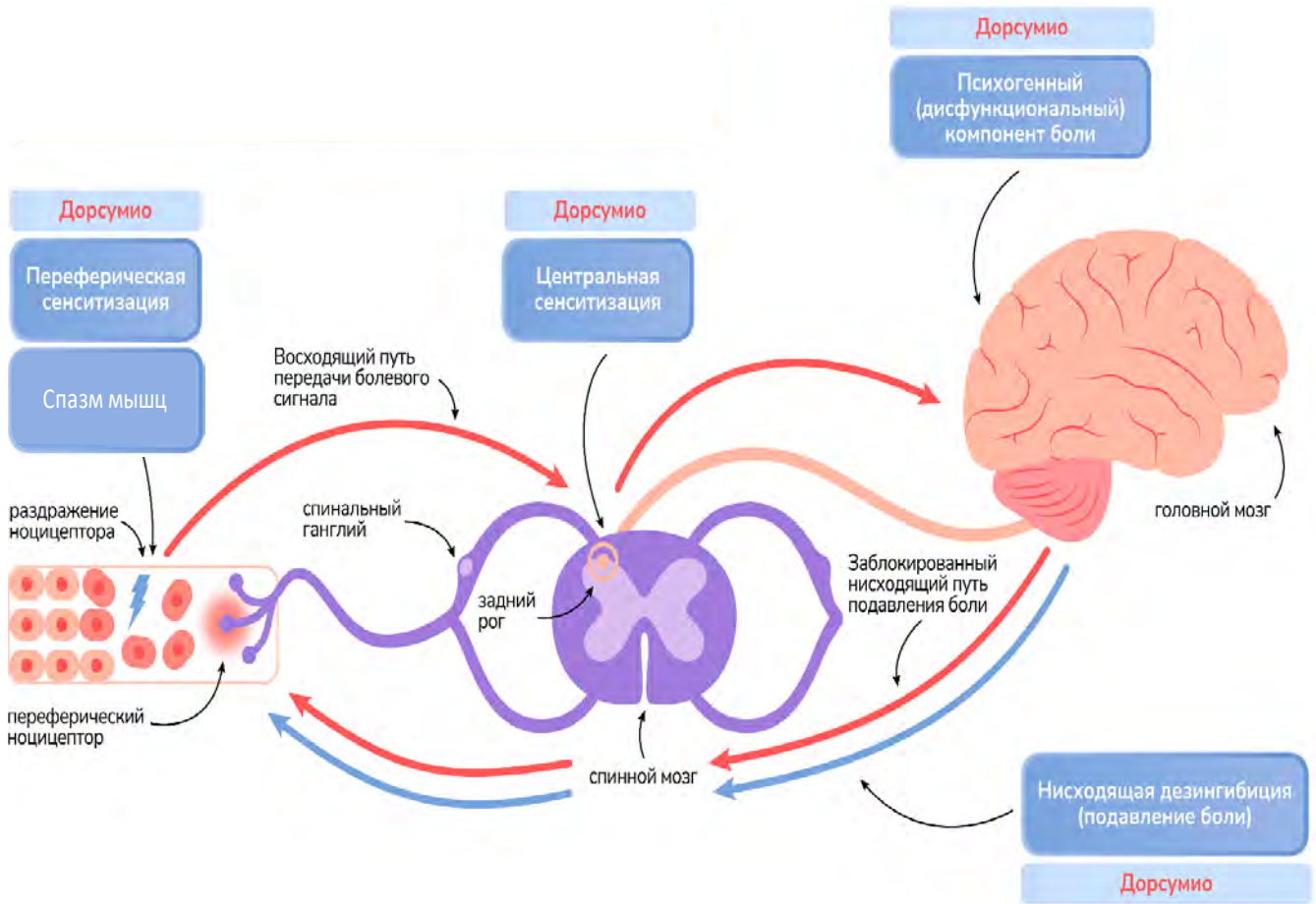


Рис. 4. Влияние препарата Дорсумио на патофизиологические механизмы хронической боли [19]

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОРСУМИО

В 2024 г. в Российском журнале боли были опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований (КИ) препарата Дорсумио, достоверно подтверждающих мультивалентное действие препарата на хроническую боль в спине [20]. В КИ II и III фаз участвовали пациенты с дорсалгией, хроническим умеренным болевым синдромом и нетяжелой депрессией. В КИ II фазы проводилось сравнение с оригинальными препаратами миртазапина и тизанидина, в КИ III фазы — с тизанидином. В качестве первичных точек оценивались: изменение выраженности боли по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), изменение суммарного балла по шкале депрессии Бека через 30 дней терапии (КИ II) и доля пациентов с 50 % снижением боли через 22 дня (КИ III). По итогам исследований были сделаны следующие выводы [20]:

- Препарат Дорсумио клинически и статистически значимо уменьшает выраженность боли — на 86,7 % по сравнению с исходным уровнем при оценке по ЦРШ и на 74,5 % по сравнению с исходным уровнем при оценке по шкале МакГилла через 30 дней терапии.

- Препарат Дорсумио снижает выраженность боли в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, при этом доля таких пациентов составляет 73 % через 2 недели терапии (по ЦРШ). За этот же период терапии доля пациентов со снижением выраженности боли в 2 раза в группе тизанидина составляет на 28 % меньше, а в группе миртазапина — на 40 % меньше.

- Препарат Дорсумио снижает выраженность депрессии — более чем в 2 раза (на 60,5 %) по сравнению с исходным уровнем через 4 и 8 недель лечения (по ШДБ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление в арсенале российских врачей оригинального отечественного препарата Дорсумио, обладающего свойствами миорелаксанта и антидепрессанта, должно улучшить качество жизни пациентов с ХНБС по многим параметрам. Доказанная клиническая эффективность и удобство применения, с учетом широкого спектра действия, позволят занять Дорсумио достойное место в фармакотерапевтических алгоритмах эффективного лечения боли в спине различной этиологии.

Законодательные основы для назначения препарата Дорсумио

- Закон РФ от 02.07.1992 № 3185–1 (ред. от 30.12.2021) «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» [21]. Российская Федерация в настоящем Федеральном законе устанавливает правовые, организационные и экономические принципы оказания психиатрической помощи в РФ. Основная мысль этого закона состоит в том, что каждый гражданин РФ, который нуждается в медицинской помощи психиатрического профиля, должен получить ее в необходимом объеме и надлежащего качества. Это подразумевает и назначение препаратов со свойствами антидепрессантов для эффективной терапии при клинической необходимости.
- Руководство по первичной медико-санитарной помощи было издано в 2006 г. [22]. В соответствии с положениями этого Руководства, врач-терапевт или невролог могут наблюдать пациентов с субпороговой, легкой или умеренной степенью выраженности психопатологии. В Руководстве также приведен официально утвержденный алгоритм профессиональных действий врача непсихиатрического профиля при выявлении тревожно-депрессивных расстройств, что включает назначение необходимой терапии.
- Приказ МЗ РФ от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» [23]. На основании этого приказа врач имеет право назначать адекватное психотропное лечение в рамках показаний к назначению конкретных препаратов. Так как при определении круга лиц, правомочных выписывать психотропные вещества, не упоминается специальность врача — права и обязанности по их назначению распространяются в равной мере как на психиатров, так и неврологов, и терапевтов.



Литература

1. Общая характеристика лекарственного препарата тизанидин + мirtазапин (Дорсумио), таблетки с пролонгированным высвобождением, 6+15 мг (дата регистрации 29.12.2023 г., номер ЛП-№ (004208) — (ПГ-РУ).
2. Nieminen L.K., Pyysalo L.M., Kankaanpää M.J. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review //Pain reports. — 2021. — Т. 6. — №. 1. — С. e919.
3. Scholich S. L. et al. The relationship between pain, disability, quality of life and cognitive-behavioural factors in chronic back pain // Disability and rehabilitation. — 2012. — Т. 34. — № 23. — С. 1993–2000.
4. Husky M. M. et al. Chronic back pain and its association with quality of life in a large French population survey //Health and quality of life outcomes. — 2018. — Т. 16. — С. 1–9.
5. Steven J Kamper, Gabrielle Logan, Bethan Copey, Jacqueline Thompson, Gustavo C Machado, Christina Abdel-Shaheed, Christopher M Williams, Christopher G Maher, Amanda M Hall. What is usual care for low back pain? A systematic review of health care provided to patients with low back pain in family practice and emergency departments. PAIN161. 2020;694–702.
6. Turk D. C. Physiological and psychological bases of pain. In: A. Baum, T. Revenson and J. Singer (Eds.) Handbook of health psychology, 2001, 117–138. Hillside, NJ: Erlbaum.
7. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q et al. What low back pain is and why we need to pay attention. Lancet. 2018 Jun 9;391 (10137):2356–2367.
8. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Мультидоменный подход к терапии пациентов с хронической неспецифической болью в спине. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2020, т. 120, № 7, с. 113–120.
9. Nijls J., Apeldoorn A., Hallegraeff H., Clark J., Smeets R., Malfliet A., Girbes EL, De Kooning M., Ickmans K. Low Back Pain: Guidelines for the Clinical Classification of Predominant Neuropathic, Nociceptive, or Central Sensitization Pain. Pain Physician. 2015;18: E333-E346.
10. Johnson SU, Ulvenes PG, Øktedal T and Hoffart A. Psychometric Properties of the General Anxiety Disorder 7-Item (GAD-7) Scale in a Heterogeneous Psychiatric Sample. Front Psychol. 2019;10:1713.
11. Fornasari D. Pain mechanisms in patients with chronic pain. Clinical Drug Investigation. 2012;32 (suppl 1):45–52.
12. Вейн А. М., Данилов А. Б. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2001.
13. Currie SR, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. Pain. 2004;107 (1-2):54–60.
14. Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Apkarian AV. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity as-associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. Journal of Neuroscience. 2006;26 (47):12165–12173.
15. Tang NKY, Salkovskis PM, Hodges A, Wright KJ, Hanna M, Hester J. Effects of mood on pain responses and pain tolerance: An experimental study in chronic back pain patients. Pain. 2008; 138 (2):392–401. Epub 2008 Mar 05.
16. Zhu L-L, Wang Y-H, Zhou Q. Tizanidine: Advances in Pharmacology & Therapeutics and Drug Formulations. Journal of Pain Research. 2024;17:1257–1271.
17. Данилов А. Б. Применение тизанидина (Сирдалуд) в лечении боли и спазма. РМЖ. 2012;20 (31):1543–1547.
18. Davis MP. Mirtazapine and Depressions. In: Riederer P, Laux G, Mulsant B, Le W, Nagatsu T, eds. NeuroPsychopharmacotherapy. Cham: Springer; 2020;1–29.
19. Patel R, Dickenson A. Neuropharmacological basis for multimodal analgesia in chronic pain. Postgraduate Medicine. 2022 Apr;134 (3):245–259.
20. Данилов А. Б., Якупов Э. З., Сиволап Ю. П., Козлов И. Г., Широков В. А. Мультивалентное действие на хроническую боль в спине: результаты рандомизированных клинических исследований препарата Дорсумио. Российский журнал боли. 2024, т. 22, № 3, с. 63–73.
21. Закон РФ от 02.07.1992 N 3185–1 (ред. от 30.12.2021) «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании».
22. Руководство по первичной медико-санитарной помощи. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 1584 с.
23. Приказ МЗ РФ от 14.01.2019 г. N 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».



ТЕРАПИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ БОЛИ

ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

КЛЮЧЕВОЕ РЕШЕНИЕ

1 таблетка
пролонгированного
высвобождения

2 раза в сутки

Миорелаксанта центрального действия с дополнительным анальгетическим эффектом¹



СИЛА ДВУХ КОМПОНЕНТОВ

Для специализированной
терапии хронической боли²

1 двухслойная таблетка
пролонгированного
высвобождения

1 раз в день

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (общая характеристика лекарственного препарата) эперизон (Стезиум®), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг (дата регистрации 02.06.2023 г., номер ЛП- (002455)-(PF-RU)). 2. Отчёт о результатах клинического исследования III фазы, протокол ТИМ-03-06-2020, «Двойное слепое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности применения комбинированного лекарственного препарата Миртазапин+Тизанидин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг+6 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в сравнении с препаратом Сирдалуд®, таблетки, 2 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у пациентов с хроническим болевым синдромом в нижней части спины, отягощенным депрессией», 24.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Сон и боль: ключевые аспекты взаимного влияния. Обзор

Ан. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

НАРУШЕНИЯ СНА

Сон человека — это естественно повторяющееся состояние ума и тела, характеризующееся измененным сознанием, относительно уменьшенной сенсорной активностью, сниженным мышечным тонусом, торможением практически всех произвольных мышц во время быстрого сна и почти полным отсутствием взаимодействия с окружающей средой [1]. Это жизненно важный восстановительный процесс, который позволяет телу и разуму поддерживать гомеостаз, развивать и оптимизировать функции во многих физиологических системах [1, 2]. Нарушения сна включают в себя такие патологические состояния как бессонница, нарколепсия, апноэ во сне, синдром беспокойных ног и нарушения циркадного ритма [3]. Распространенность нарушений сна среди населения различается. Например, задержка дыхания во сне колеблется от 9,0 до 83,3 % у мужчин и от 4,0 до 76,6 % у женщин [3, 4]. Бессонница затрагивает приблизительно 22 % [5], нарколепсия — 0,04–0,1 % [6]. Нарушения сна связаны со множеством негативных последствий для здоровья, включая когнитивную дисфункцию, нарушение иммунной регуляции и повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и ожирения [7, 8].

В целом, нарушение сна относится к любому изменению качества, количества или времени сна и во многих случаях предполагает бессонницу в широком смысле. Это может быть случайным или частым событием и не обязательно указывать на патологию. С другой стороны, нарушения сна — это не норма, которая последовательно ухудшает способность хорошо спать на регулярной основе. Нарушения сна, как правило, диагностируются на основе установленных критериев и часто требуют медицинского или психологического вмешательства. Отсутствие лечения нарушений сна усугубляет течение хронических заболеваний, в том числе протекающих с выраженным болевым синдромом.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Боль — это сложное и многогранное явление, определяемое как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения [9]. Хроническая боль определяется как боль, которая сохраняется или повторяется в течение более трех месяцев и часто длится дольше обычного течения острого заболевания или заживления травмы [10]. Распространенность хронической боли среди взрослого населения оценивается в пределах от 19,2 до 41,4 %, а среди пожилых людей — до 76,2 % [11]. Боль в спине является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и утраты трудоспособности [12]. Пик заболеваемости приходится на наиболее активный трудоспособный возраст 35–55 лет [13]. В совокупности распространенность хронической боли выше, чем таких состояний как диабет, артериальная гипертензия и депрессия. Экономическое бремя хронической боли является существенным, и включает расходы на здравоохранение, потерю производительности труда и снижение качества жизни [14]. Как и в случае с нарушениями сна, хроническая боль также связана с аналогичными негативными последствиями для здоровья, включая сердечно-сосудистую патологию, цереброваскулярные события, когнитивные нарушения и психические заболевания [2].

Нарушения сна и хроническая боль являются распространенными проблемами, которые независимо друг от друга могут влиять на качество жизни и общее благополучие людей. В тоже время клинические и экспериментальные исследования подтверждают, что нарушения сна и хроническая боль имеют сложную взаимосвязь, которая может усугублять тяжесть этих двух состояний [15].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ТИПЫ НАРУШЕНИЙ СНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

Результаты ряда исследований демонстрируют повышенную распространенность нарушений сна по сравнению с общей популяцией у пациентов с различными хроническими болевыми синдромами, включая постоянную боль в пояснице [16], орфациальную боль [17], хроническую боль в суставах, онкологическую боль, головные боли и фибромиалгию [2]. Таким образом, в целом, люди с хронической болью имеют более высокий риск развития и прогрессирования нарушений сна [2]. Кроме того, пациенты с хронической болью и сопутствующими нарушениями сна с большей вероятностью будут иметь инвалидность, психологический стресс, депрессию, катастрофизацию, тревогу, суицидальные мысли, а также будут физически менее активны [18]. Распространенность нарушений сна у пациентов с хронической болью варьируется в диапазоне от 40 до 88 % в зависимости от типа болевого синдрома (ревмато-

идный артрит — 65 %, остеоартрит (ОА) — 70 %, фибромиалгия — 95 %) [2]. Из всех возможных форм нарушений сна на фоне хронической боли чаще всего встречается бессонница — от 24 до 72 % [2].

МЕЛАТОНИН КАК СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА

Центральную роль в регуляции циркадных ритмов сна и бодрствования играет мелатонин — это гормон, вырабатываемый эпифизом. Мелатонин действует через специфические рецепторы MT1 и MT2, которые расположены как в периферической, так и в центральной нервной системе (ЦНС). Эти рецепторы влияют на разнообразные физиологические процессы, такие как регуляция и поддержание сна, антиоксидантная активность, уменьшение воспаления и модуляция болевых ощущений. Мелатонин влияет на работу нейротрансмиттерных систем, участвующих в механизмах восприятия боли, а также демонстрирует и множество других полезных функций (рис. 1) [19].

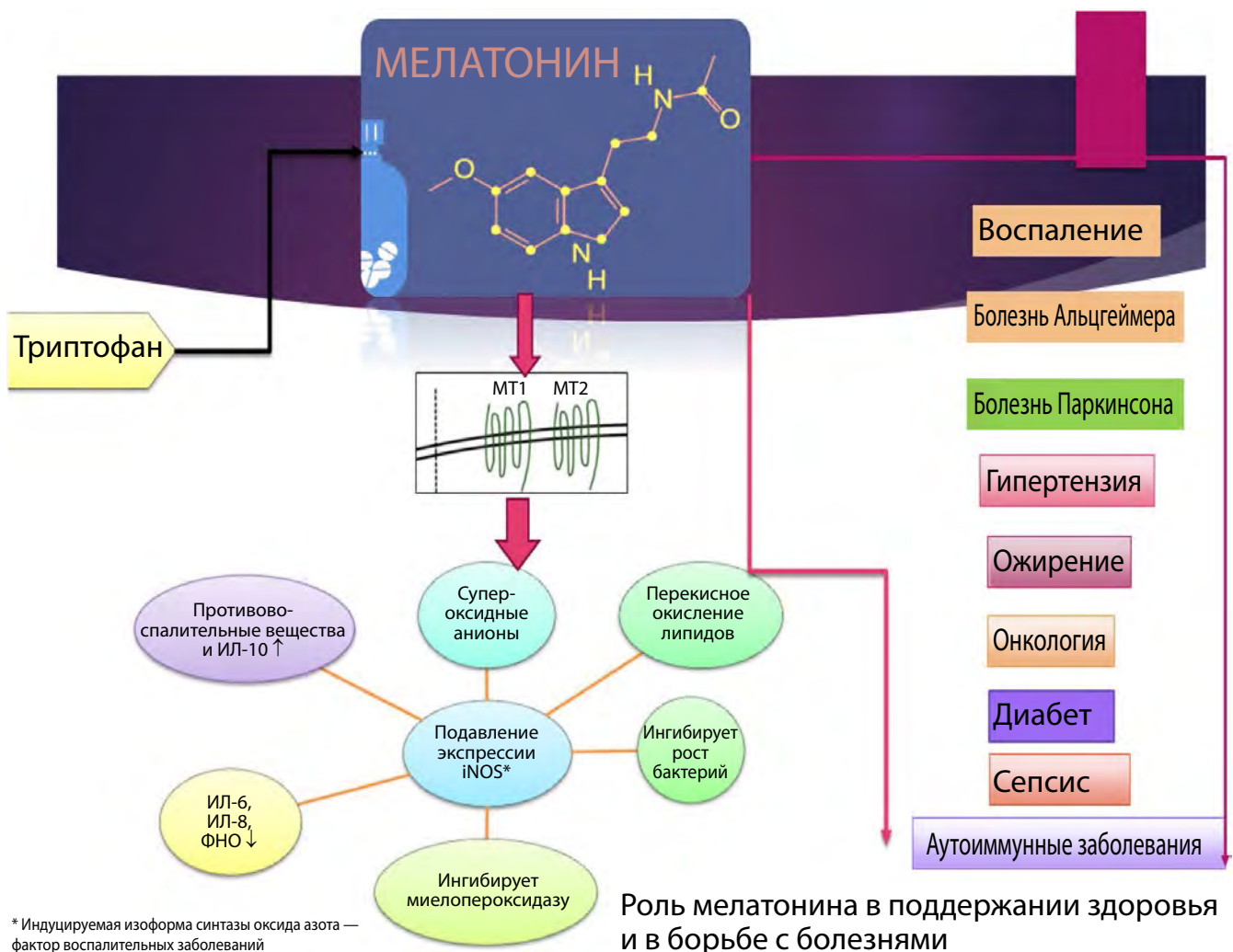


Рис. 1. Роль мелатонина в поддержании здоровья и в борьбе с болезнями [19]

В 2021 г. в журнале *Biomedicines* был опубликован обзор *Melatonin Moderates the Triangle of Chronic Pain, Sleep Architecture and Immunometabolic Traffic*. Авторы этой работы проанализировали и обобщили данные о молекулярно-биологической роли мелатонина в регуляции хронической боли, архитектуры сна и иммунометаболических процессов. Роль ме-

латонина в сигнальных путях облегчения боли и его противовоспалительная активность графически отображены на рисунках 2 и 3 [20].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что обезболивающая эффективность мелатонина связана либо с его прямым антиноцицептивным действием, обусловленным антиоксидантными,

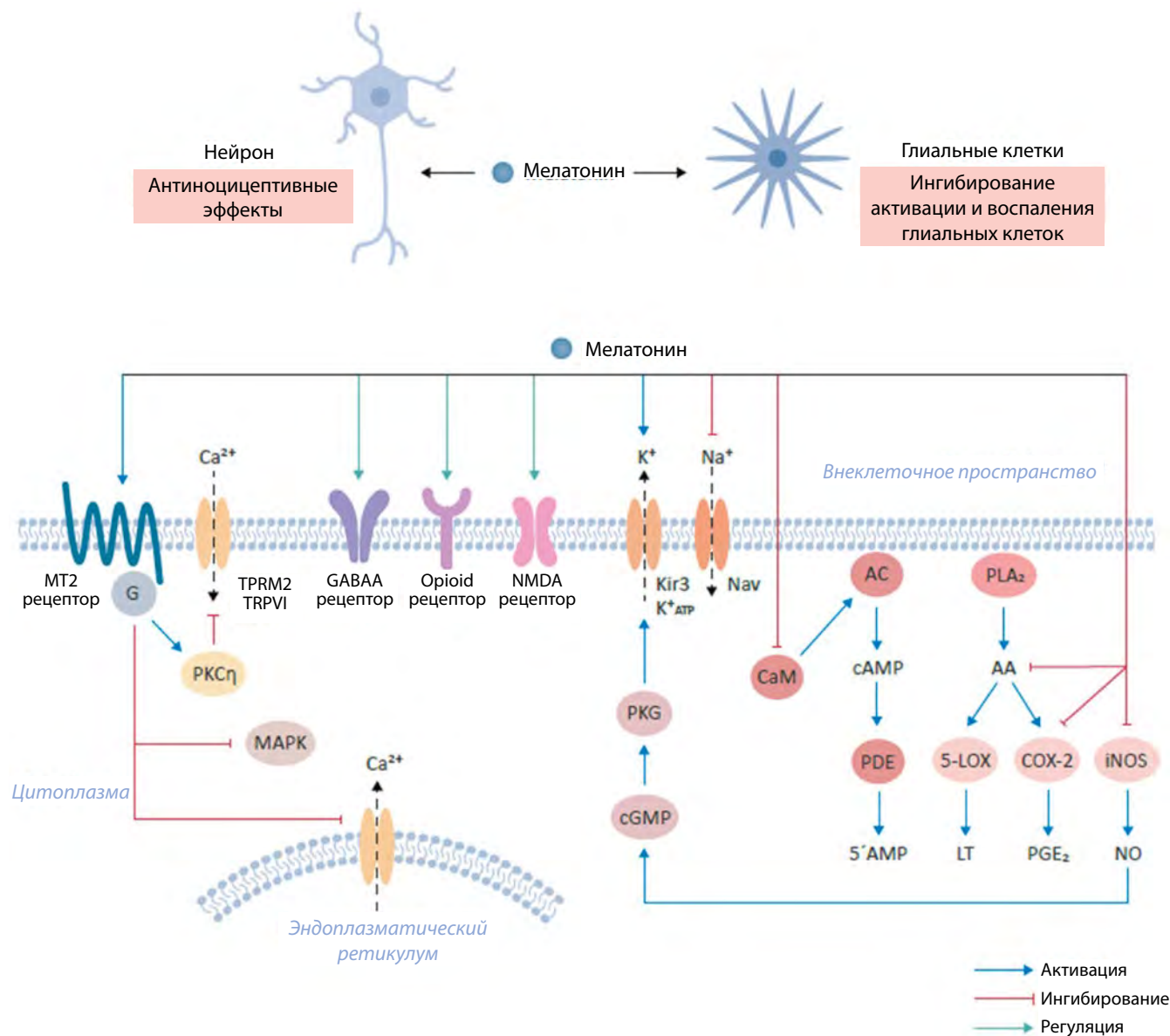


Рис. 2. Роль мелатонина и его родственных рецепторов в сигнальных путях облегчения боли [20]*

* Связывание мелатонина с рецепторами MT2, экспрессируемыми на глутаматергических нейронах, опосредует антиноцицептивные эффекты. Это взаимодействие приводит к активации сигнального пути PKC η и, в свою очередь, подавляет митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK) и кальциевую сигнализацию. Взаимодействие мелатонина с различными рецепторами нейротрансмиттеров, включая гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), вызывает антиноцицептивные эффекты. Мелатонин связывает опиоидные и NMDA-рецепторы для опосредования нисходящей сигнализации, что приводит к антиноцицептивным эффектам. Мелатонин модулирует поток ионов, связываясь с каналом Kir³ K⁺, который активирует отток ионов K⁺ в ЦНС. Мелатонин ингибирует активность натриевых каналов, включая NAV1.8 и NAV1.9. Мелатонин предотвращает приток Ca²⁺ путем ингибирования кальмодулина (CaM). CaM модулирует внутриклеточные уровни 5'-AMP посредством поэтапной активации аденилатциклазы (AC) и циклической нуклеотидфосфодиэстеразы (PDE) промежуточным образованием цАМФ. Мелатонин модулирует воспалительную реакцию и активацию глиальных клеток путем ингибирования образования арахидоновой кислоты (AA) посредством блокирования активности фосфолипазы A2 (PLA2), что приводит к последующей инактивации 5-липоксигеназы (5-LOX) и циклооксигеназы-2 (COX-2) и снижению концентрации их мишеней, лейкотриена (LT) и простагландина E2 (PGE2) соответственно. Мелатонин также снижает экспрессию индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), что приводит к уменьшению экспрессии оксида азота (NO).

противовоспалительными свойствами и прямым взаимодействием с его родственными рецепторами, либо косвенными сложными взаимоотношениями с другими системами, которые могут модулировать пути восприятия боли [20].

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА НА ВОСПРИЯТИЕ БОЛИ

У здоровых добровольцев при ограничении медленного сна наблюдается повышенная восприимчивость к мышечно-скелетной боли, усталость

и уменьшение порогов болевой чувствительности по результатам соматосенсорного тестирования, по сравнению с группой контроля [2]. Существуют также доказательства, демонстрирующие, что лишение сна усиливает острую и хроническую боль [21]. И наоборот, исследования показывают повышение болевой порога после улучшения количества или качества сна [22]. Однако предполагается, что результаты экспериментально вызванных нарушений сна могут не полностью воспроизводить опыт многократного пробуждения в течение ночи

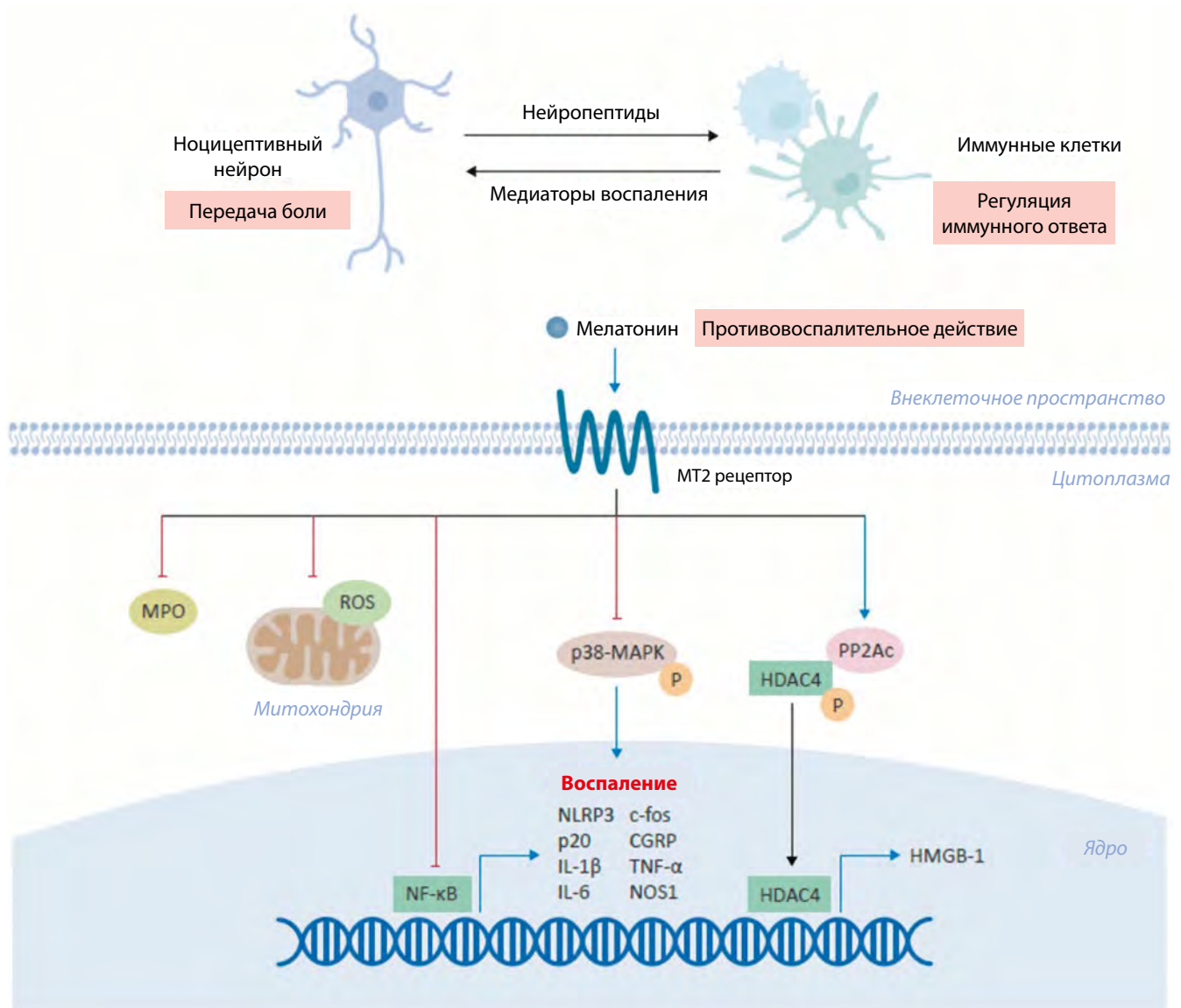


Рис. 3. Противовоспалительная роль мелатонина в облегчении хронической боли [20]*

* Мелатонин играет центральную роль в координации между ноцицептивными нейронами и иммунными клетками, в которых он осуществляет связь между воспалением и передачей боли. Связывание мелатонина с рецепторами MT2, экспрессируемыми на иммунных клетках, ингибирует активность миелопероксидазы (MPO) и NF-κB (фактор некроза опухоли), а также подавляет выработку митохондриальных активных форм кислорода (ROS). Было также показано, что мелатонин ингибирует инфламмасому NLRP3 (белок 3, содержащий домен NOD, LRR и пирин) и модулирует нисходящую экспрессию нескольких воспалительных генов, включая c-fos, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), IL-1β, IL-6, TNF-α и NOS1. В различных типах клеток мелатонин ингибирует фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPK). Наконец, мелатонин увеличивает экспрессию каталитической субъединицы фосфатазы 2A (PP2Ac), которая, в свою очередь, опосредует дефосфорилирование HDAC4, вызывая его ядерное накопление для подавления экспрессии высокомолекулярной группы бокс-1 (HMGB-1) и в конечном итоге облегчая хроническую боль.

на протяжении длительного периода времени, а также долгосрочное снижение качества сна, обычно наблюдаемое у пациентов с хронической болью [23].

Популяционное проспективное исследование, в котором наблюдались люди без болевого синдрома в течение 5 и 18 лет, обнаружило, что трудности с засыпанием, поддержанием сна, ранним пробуждением и не восстанавливающий сон были предикторами развития хронической боли [24]. Предоперационные нарушения сна связаны с усилением послеоперационной острой хирургической боли и являются фактором риска хронической послеоперационной боли [25]. Показано, что бессонница является фактором риска развития мышечно-скелетной боли, боли в спине, головной боли и боли при ОА [26]. Нарушения сна также могут увеличивать интенсивность боли, болевую чувствительность и продолжительность боли [2].

Заслуживают внимания результаты исследований, которые подтверждают, что коррекция нарушений сна может уменьшить проявления хронической боли [2]. Например, улучшение сна с помощью когнитивно-поведенческой терапии предсказывает длительное облегчение боли у пациентов с ОА и сопутствующей бессонницей [27]. Аналогичным образом, пациенты с хронической болью в пояснице, у которых нарушения сна разрешились, сообщали о выздоровлении и снижении интенсивности боли через шесть месяцев [28]. В совокупности эти данные указывают на то, что нарушения сна могут вызывать или усугублять интенсивность боли и функциональные нарушения у пациентов с хронической болью [2].

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ НА СОН

Исследования, анализирующие воздействие хронической боли на сон, менее определены, чем исследования, оценивающие влияние нарушений сна на хроническую боль [2]. Нарушения сна, обнаруженные у пациентов с хронической болью, включают более длительную задержку засыпания, частые и длительные пробуждения после засыпания, не освежающий сон, короткое общее время сна, более низкую эффективность сна и его худшее качество [29]. Это свидетельствует о том, что пациенты с хронической болью спят меньше, чем им требуется, имеют проблемы с засыпанием, и, в целом, больше бодрствуют, так как спать не очень получается, что, в принципе, снижает качество бодрствования. Полисомнография у пациентов с хронической болью показывает сокращение продолжительности периодов медленного сна, быстрого сна и общего времени сна, что связано с частыми пробуждениями [2].

НЕЙРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ БОЛИ И НАРУШЕНИЙ СНА

Несмотря на хорошо установленную двунаправленную связь между дефицитом сна и болью, данные об основных нейробиологических механизмах, лежащих в основе этой взаимосвязи ограничены. Однако, такая информация крайне важна для разработки новых поведенческих и медикаментозных подходов, которые могли бы помочь контролировать или облегчать боль, потенциально посредством воздействия на общие пути, модулирующие как сон, так и боль [30].

Наше современное понимание нейробиологических механизмов боли подразумевает участие нейронных, а также не-нейронных компонентов опиоидной, моноаминергической, орексинергической, иммунной, мелатониновой и эндоканнабиноидной систем; оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники; и сигнальных путей аденозина и оксида азота. Все эти системы опосредуют эффекты дефицита сна на боль [30]. Например, опиоидные рецепторы в преоптической области и околоводопроводном сером веществе мозга участвуют в регуляции как боли, так и сна [31]. Депривация сна нарушает работу опиоидной и дофаминергической систем, которые необходимы для регуляции боли. Это приводит к повышенной реактивности в первичной соматосенсорной коре, снижая болевые пороги, усиливая болевые ощущения, уменьшая эффективность опиоидных анальгетиков [32].

Недавние исследования выявили дополнительные области мозга, включая прилежащее ядро, латеральную гипоталамическую область, вентральную область покрышки, супрамамиллярное ядро, дорсальный шов и голубое пятно, которые играют роль как в процессах сна, так и в процессах боли [33]. Примечательно, что активация нейронов дофаминовых рецепторов может одновременно усиливать ноцицептивные реакции и сокращать медленный сон [33]. Вентральная область покрышки, благодаря сложному балансу активности нейронов глутаматергической и гамма-аминомасляной кислоты, влияет как на циклы сна-бодрствования, так и на обработку боли, модулируя восприятие боли через дофаминергические пути в медиальной префронтальной коре [33].

Циркадные ритмы играют существенную роль в модуляции болевой чувствительности [34]. Например, болевая чувствительность зависит от точного цикла, тесно связанного с циркадными ритмами сна и бодрствования. Реализация осуществляется на уровне спинного мозга, где такие структуры, как ганглии задних корешков, участвуют в передаче болевого сигнала [34]. Кроме того,

супрахиазматическое ядро, ключевой компонент циркадной системы, регулирует восприятие боли, взаимодействуя с несколькими областями мозга, включая соматосенсорную кору и островок, которые являются частью «матрицы боли» [34]. Приведенные данные говорят о том, что циркадная система влияет на обработку боли, воздействуя на различные уровни ЦНС, подчеркивая общую регуляторную сеть между болью и сном.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛАТОНИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Исследования последних лет подтверждают эффективность мелатонина при добавлении его к комплексной терапии различных типов хронической боли, включая нейропатическую боль, головную боль, фибромиалгию, ОА и боль в спине. Мелатонин улучшает качество сна и психоэмоциональное состояние пациентов, и как следствие — снижает интенсивность боли [35–38].

Интересны результаты российского исследования, в котором приняли участие 178 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет с хронической неспецифической болью в спине. В нем оценивалось действие мелатонина в качестве дополнения к основной терапии. Были получены данные, демонстрирующие статистически достоверно более значимое снижение интенсивности боли при движении и в покое во всех основных группах с мелатонином, чем в группах сравнения. Сделан вывод, что добавление мелатонина к стандартной схеме лечения боли в спине повышает ее эффективность до 30 % [39]. В ходе исследования пациенты были разделены на три пары групп сравнений. Первая пара групп получала хондроитин сульфат (ХС) 500 мг и глюкозамина гидрохлорид (ГГ) 500 мг по 1 таблетке 2 раза, пациенты основной группы получали дополнительно мелатонин 3 мг. Паци-

енты второй пары групп принимали ХС + ГГ в аналогичных дозах, и диклофенак по 25 мг 2–3 раза в день, основная группа также получала мелатонин 3 мг. В третьей паре пациенты из основной группы получали диклофенак по 25 мг 3 раза в день и мелатонин, в группе сравнения — монотерапию диклофенаком. Результаты исследования приведены в таблице.

В данной работе использовалась рекомендованная к применению доза мелатонина 3 мг. В ходе зарубежных клинических исследований изучаются также более высокие дозы препарата — 10, 12, 20 мг. Следует отметить, что используемый в подобных исследованиях мелатонин относится к категории биологически активных добавок, а не зарегистрированных лекарственных средств, кроме того препарат применяется по другим показаниям. В настоящее время в России нет зарегистрированных лекарственных средств с дозой мелатонина выше 3 мг, так как клинические рекомендации по ее применению отсутствуют.

В обзоре, опубликованном в журнале *Pain and Therapy*, приведены клинические данные эффективности мелатонина при мигрени, кластерных головных болях, головных болях напряжения, при хронической боли в спине, синдроме раздраженного кишечника и фибромиалгии [40].

Результаты исследований указывают на снижение выраженности болевого синдрома на 28 % при улучшении показателей сна [41]. Добавление мелатонина к стандартным схемам также обеспечивает дополнительные преимущества, такие как снижение тревожности, связанной с болью, стабилизация настроения и улучшение качества сна, которые часто нарушаются у пациентов с болевым синдромом. Перечисленные эффекты мелатонина могут быть обусловлены восстановлением циркадного ритма и возвращением адаптивного потенциала организма к норме, что ведет к уменьшению восприимчивости к боли,

Таблица. Снижение интенсивности боли при движении и в покое в группах исследования по сравнению с исходным уровнем

Группы сравнения		Снижение интенсивности боли в покое по ВАШ	p	Снижение интенсивности боли при движении по ВАШ	p
1 пара групп	ХС + ГГ	47 %	p < 0,001	50 %	p < 0,001
	ХС + ГГ + мелатонин	79 %		74 %	
2 пара групп	ХС + ГГ + диклофенак	15 %	p < 0,001	14 %	p < 0,001
	ХС / ГГ + диклофенак + мелатонин	79 %		67 %	
3 пара групп	Диклофенак	37 %	p ≤ 0,05	29 %	p ≤ 0,05
	Мелатонин + диклофенак	61 %		63 %	

ХС — хондроитин сульфат; ГГ — глюкозамина гидрохлорид; ВАШ — визуальная аналоговая шкала боли.

повышению качества жизни пациентов, сокращению сроков реабилитации и более быстрому возвращению трудоспособности [20].

СОННОРМ ДУО® — УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ МЕЛАТОНИНА И РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ [47]

В российской клинической практике применяется отечественный препарат Соннорм Дуо®. Это уникальная комбинация мелатонина в дозе 3 мг, экстракта травы пустырника 28,0 мг и масла листьев мяты перечной 1,16 мг. Форма выпуска Соннорм Дуо® — это «умная таблетка», во внешней оболочке которой содержится мелатонин для ускорения всасывания, а в ядре — пустырник и мята для усиления эффектов мелатонина. Высокая липофильность компонентов внешней оболочки обеспечивает оптимальную биодоступность и, как следствие, минимальное время для достижения максимальной концентрации действующего вещества в плазме крови, которое составляет около 30–40 минут. А последовательное высвобождение мелатонина и растительных компонентов повышает эффективность препарата.

Входящий в состав Соннорм Дуо® мелатонин, являясь аналогом естественного гормона эпифиза, регулирует цикл сон-бодрствование и уровень физической активности, ускоряет засыпание и улучшает качество сна, адаптирует к изменению погодных условий при метеочувствительности, улучшает интеллектуально-мнестические функции мозга и эмоциональную сферу, регулирует нейроэндокринные функции (рис. 4а).

Сухой экстракт пустырника, содержащий эфирные масла, сапонины и алкалоиды, уменьшает возбудимость ЦНС, снижает частоту и увеличивает силу сердечных сокращений, снижает повышенное артериальное давление (рис. 4б) [42]. Необходимо отметить, что включение в состав препарата Соннорм Дуо® растительных компонентов является важным конкурентным преимуществом в связи с распространенностью стресс-индуцированных расстройств в популяции до 79 % [48]. Это связано с тем, что фармакопейное лекарственное растение содержит целый комплекс биологических активных веществ, обладающих мягким терапевтическим действием и благоприятным профилем безопасности. В частности, эффективность экстракта пустырника была подтверждена в исследовании «Влияние седативных препаратов растительного происхождения на эмоциональную сферу человека» как безопасное адаптогенное и успокаивающее средство [43]. Внимание к пустырнику наблюдается и в международном научном мире — Европейским медицинским сообществом был опубликован отчет о клиническом использовании *Leonurus cardiaca L., herba* практичными врачами [44]. Заслуживает внимания и исследование влияния пустырника на состояние больных артериальной гипертензией, сопровождавшейся тревогой и нарушением сна. Снижение артериального давления и улучшение эмоционального состояния наблюдалось у пациентов на фоне курса лечения экстрактом пустырника в течение 28 дней [45].

Масло листьев мяты перечной, содержащее ментол и другие активные компоненты эфирного масла (пинены и цинеол), оказывает сосудорасширяющее и миотропное спазмолитическое действие, снижая



Рис. 4а. Механизм действия мелатонина в составе Соннорм Дуо®

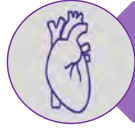


**Пустырника
экстракт сухой**

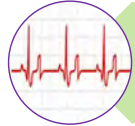
**Активные
компоненты: эфирные
масла, сапонины,
алкалоиды**



Уменьшают возбудимость
центральной нервной системы



Снижают частоту и увеличивают
силу сердечных сокращений



Снижают повышенное
артериальное давление

Рис. 46. Механизм действия пустырника в составе Соннорм Дуо® [42]

мышечный тонус и расширяя коронарные и церебральные сосуды [46].

Схема приема Соннорм Дуо® при нарушениях сна, в том числе обусловленных десинхронозом — 1 табл. 1 раз в сутки за 30–40 мин до сна в течение 28 дней. Пожилым пациентам рекомендуется прием за 60–90 мин до сна. Несомненными преимуществами комбинированного препарата Соннорм Дуо® при стресс-индуцированных расстройствах являются адаптогенное и седативное действие, устранение симптомов бессонницы и нормализация цикла сон-бодрствование, дополнительные сосудорасширяющие и спазмолитические эффекты, наличие натуральных компонентов, «умная» лекарственная форма для максимальной скорости наступления терапевтического действия [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность нарушений сна и хронической боли приобретает черты настоящей пандемии. А сочетание этих патологических состояний превращает в кошмар жизнь пациента, страдающего от продолжительной боли долгими бессонными ночами. Облегчение боли и нормализация сна — это первостепенная задача для практикующего врача, в арсенале которого появляются эффективные и безопасные комбинированные препараты.

Литература

1. Zielinski M.R., McKenna J.T., McCarley R.W. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci.* 2016;3:67–104. doi: 10.3934/Neuroscience.2016.1.67
2. Finan P.H., Goodin B.R., Smith M.T. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J. Pain.* 2013;14:1539–1552.



**Мяты перечной
листьев масло**

**Ментол и другие
активные компоненты
эфирного масла:
пинены, цинеол**



Рис. 4в. Механизм действия мяты перечной в составе Соннорм Дуо® [46]

3. Matsumoto T., Chin K. Prevalence of sleep disturbances: Sleep disordered breathing, short sleep duration, and non-restorative sleep. *Respir. Investig.* 2019;57:227–237.
4. Senaratna C.V., Perret J.L., Lodge C.J., Lowe A.J., Campbell B.E., Matheson M.C., Hamilton G.S., Dharmage S.C. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep. Med. Rev.* 2017;34:70–81.
5. Spruyt K. Narcolepsy Presentation in Diverse Populations: An Update. *Curr. Sleep. Med. Rep.* 2020;6:239–250. doi: 10.1007/s40675-020-00195-7
6. Zeng L.N., Zong Q.Q., Yang Y., Zhang L., Xiang Y.F., Ng C.H., Chen L.G., Xiang Y.T. Gender Difference in the Prevalence of Insomnia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front. Psychiatry.* 2020;11:577429.
7. Kuna K., Szewczyk K., Gabryelska A., Bialasiewicz P., Dittmer M., Strzelecki D., Sochal M. Potential Role of Sleep Deficiency in Inducing Immune Dysfunction. *Biomedicines.* 2022;10:2159.
8. Shen Y., Lv Q.K., Xie W.Y., Gong S.Y., Zhuang S., Liu J.Y., Mao C.J., Liu C.F. Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration. *Transl. Neurodegener.* 2023;12:8.
9. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S., Keefe F.J., Mogil J.S., Ringkamp M., Sluka K.A., et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161:1976–1982.
10. Treede R.D., Rief W., Barke A., Aziz Q., Bennett M.I., Benoliel R., Cohen M., Evers S., Finnerup N.B., First M.B., et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) Pain. 2019;160:19–27.
11. Wu A., March L., Zheng X., Huang J., Wang X., Zhao J., Blyth F.M., Smith E., Buchbinder R., Hoy D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: Estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann. Transl. Med.* 2020;8:299.
12. Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА, Николаев МД. Пациент с дискогенной радикулопатией: алгоритмы диагностики и лечения. *Медицинский Совет.* 2024;(3):119–126.
13. Воробьева О.В. Принципы ведения пациента с острой болью в спине в общеврачебной практике. *Российский медицинский журнал.* 2015; 23(10):555–559.
14. Nahin R.L., Feinberg T., Kapos F.P., Terman G.W. Estimated Rates of Incident and Persistent Chronic Pain Among US Adults, 2019–2020. *JAMA Netw. Open.* 2023;6:e2313563.
15. Vaughan R., Galley H.F., Kanakarajan S. Extent of sleep problems and relationship with severity of chronic pain using three validated sleep assessment tools. *Br. J. Pain.* 2022;16:281–289.
16. Silva S., Hayden J.A., Mendes G., Verhagen A.P., Pinto R.Z., Silva A. Sleep as a prognostic factor in low back pain: A systematic review of prospective cohort studies and secondary analyses of randomized controlled trials. *Sleep.* 2024;47:zsa023.
17. Orzeszek S., Martynowicz H., Smardz J., Wojakowska A., Bombala W., Mazur G., Wieckiewicz M. Assessment of sleep quality in patients with orofacial pain and headache complaints: A polysomnographic study. *Dent. Med. Probl.* 2024;61:549–562.
18. Burgess H.J., Burns J.W., Buvanendran A., Gupta R., Chont M., Kennedy M., Bruel S. Associations Between Sleep Disturbance and Chronic Pain Intensity and Function: A Test of Direct and Indirect Pathways. *Clin. J. Pain.* 2019;35:569–576.
19. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, Rehman MU. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Aug;43(6):2437–2458.
20. Chaudhry SR, Stadlbauer A, Buchfelder M, Kinfe TM. Melatonin Moderates the Triangle of Chronic Pain, Sleep Architecture and Immunometabolic Traffic. *Biomedicines.* 2021 Aug 9;9(8):984.
21. Wang J.-P., Lu S.-F., Guo L.-N., Ren C.-G., Zhang Z.-W. Poor preoperative sleep quality is a risk factor for severe postoperative pain after breast cancer surgery: A prospective cohort study. *Medicine.* 2019;98:e17708.
22. Khalid I., Roehrs T.A., Hudgel D.W., Roth T. Continuous positive airway pressure in severe obstructive sleep apnea reduces pain sensitivity. *Sleep.* 2011;34:1687–1691.
23. Whale K., Goberman-Hill R. The Importance of Sleep for People With Chronic Pain: Current Insights and Evidence. *JBMR Plus.* 2022;6:e10658.
24. Aili K., Andersson M., Bremander A., Haglund E., Larsson I., Bergman S. Sleep problems and fatigue as predictors for the onset of chronic widespread pain over a 5- and 18-year perspective. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2018;19:1–14.
25. Varallo G., Giusti E.M., Manna C., Castelnovo G., Pizza F., Franceschini C., Plazzi G. Sleep disturbances and sleep disorders as risk factors for chronic postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2022;63:101630.
26. Uhlig B.L., Sand T., Nilsen T.I., Mork P.J., Hagen K. Insomnia and risk of chronic musculoskeletal complaints: Longitudinal data from the HUNT study, Norway. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2018;19:128.
27. Vitiello M.V., Rybarczyk B., Von Korff M., Stepanski E.J. Cognitive behavioral therapy for insomnia improves sleep and decreases pain in older adults with co-morbid insomnia and osteoarthritis. *J. Clin. Sleep. Med.* 2009;5:355–362.
28. Pakpour A.H., Yaghoobidoust M., Campbell P. Persistent and Developing Sleep Problems: A Prospective Cohort Study on the Relationship to Poor Outcome in Patients Attending a Pain Clinic with Chronic Low Back Pain. *Pain. Pract.* 2018;18:79–86.
29. Harrison L., Wilson S., Heron J., Stannard C., Munafo M.R. Exploring the associations shared by mood, pain-related attention and pain outcomes related to sleep disturbance in a chronic pain sample. *Psychol. Health.* 2016;31:565–577. doi: 10.1080/08870446.2015.1124106. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30. Haack M., Simpson N., Sethna N., Kaur S., Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: Potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45:205–216.
31. Hanks R., Ketchum J.M., Peckham M., Sevigny M., Sander A.M., Martin A.M., Agtarap S., Beaulieu C.L., Callender L., Hammond F.M., et al. Associations of Chronic Pain With Psychosocial Outcomes After Traumatic Brain Injury: A NIDILRR and VA TBI Model Systems Collaborative Project. *J. Head. Trauma. Rehabil.* 2024;39:18–30.
32. Zhu M., Huang H. The Underlying Mechanisms of Sleep Deprivation Exacerbating Neuropathic Pain. *Nat. Sci. Sleep.* 2023;15:579–591.
33. Sun H., Li Z., Qiu Z., Shen Y., Guo Q., Hu S.W., Ding H.L., An S., Cao J.L. A common neuronal ensemble in nucleus accumbens regulates pain-like behaviour and sleep. *Nat. Commun.* 2023;14:4700.
34. Crodelle J., Vanty C., Booth V. Modeling homeostatic and circadian modulation of human pain sensitivity. *Front. Neurosci.* 2023;17:1166203.
35. Sleep Disorders and Headache: A Review of Correlation and Mutual Influence. Elena A Korabelnikova, Alexey B Danilov , Andrey B Danilov , Yulia D Vorobyeva , Nina V Latysheva, Ada R Artemenko *Pain Ther.* 2020 Dec;9(2):411–425.
36. Safety and Efficacy of Melatonin in Chronic Tension-Type Headache: A Post-Marketing Real-World Surveillance Program. Andrei B Danilov , Alexey B Danilov , Olga V Kurushina , Elena A Shestel , Sergey A Zhivolupov, Nina V Latysheva. *PainTher* 2020 Dec;9(2):741-750.
37. Danilov, A., Danilov, A., Barulin, A., Kurushina, O., & Latysheva, N. (2020). Interdisciplinary approach to chronic pain management. *Postgraduate Medicine*, 132(sup3), 5–9. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1757305>
38. Kurganova, Yu M.; Danilov, A B. Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Neuroscience and Behavioral Physiology*; New York Том 47, Изд. 7, (Sep 2017): 806-812.
39. Курганова Ю.М., Данилов А.Б. Мелатонин и его возможности в терапии хронической боли. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (9): 49–54.
40. Danilov A, Kurganova J. Melatonin in Chronic Pain Syndromes *Pain Ther.* 2016 Jun;5(1):1-17.
41. Zhang J., Lam S.P., Li S.X., Li A.M., Wing Y.K. The longitudinal course and impact of non-restorative sleep: a five-year community-based follow-up study. *Sleep Med.* 2012;13(6):570–576. doi: 10.1016/j.sleep.2011.12.012
42. Пустырника трава: Leonuri herba. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том 3. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015.
43. Конарева И.Н. Влияние препаратов растительного происхождения на эмоциональную сферу человека. Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». Том 22 (61), 2009, №2, с. 67–71.
44. Assessment report on Leonurus cardiaca L., herba. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Based on Article 16d(1), Article 16f and Article 16h of Directive 2001/83/EC.
45. Shikov AN, Pozharitskaya JN, Makarov VG, Demchenko DV, Shikh EV. Effect of Leonurus cardiaca oil extract in patients with arterial hypertension accompanied by anxiety and sleep disorders. *Phytother. Res.* 25: 540–543 (2011).
46. Мята перечной листья Mentha piperita L. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том 3. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015.
47. <https://grls.rosminzdrav.ru>
48. Полуэктов М. Г., Левин Я. И. Инсомния. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. М.: Медфорум, 2013. 430 с.

СонНорм Дуо | УНИКАЛЬНАЯ ФОРМУЛА¹ В «УМНОЙ» ТАБЛЕТКЕ

ПОКАЗАН В ОТНОШЕНИИ ШИРОКОГО СПЕКТРА НАРУШЕНИЙ СНА⁴

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА



у **88%**

С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ³



у **55%**

С ОСТРОЙ БОЛЬЮ³

БОЛЬ

ПРЕДИКТОР
ИНСОМНИИ

ВЗАИМНОЕ
ВЛИЯНИЕ⁴

ИНСОМНИЯ

ОТЯГОЩАЮЩИЙ ФАКТОР
БОЛЕВОГО СИНДРОМА

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СНА СПОСОБСТВУЕТ
УМЕНЬШЕНИЮ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ**



**МЕЛАТОНИН 3 МГ
+ СЕДАТИВНЫЙ
КОМПЛЕКС**

**КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО
В ЭФФЕКТИВНОСТИ НАД МОНОПРЕПАРАТОМ МЕЛАТОНИНА²**

НЕ ВЫЗЫВАЕТ ДНЕВНОЙ СОНЛИВОСТИ*

ЛУЧШАЯ ЦЕНА ТЕРАПИИ⁶

СОННОРМ ДУО – РЕШЕНИЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА ЗА СЧЕТ СЕДАТИВНОГО И СНОТВОРНОГО ЭФФЕКТОВ

⁴Частота менее 1% согласно ИМП Соннорм Дуо

1. По данным ГРЛС

2. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А., Бородулина И.В., Павлова С.В. Эффективность и безопасность комбинированного препарата СонНорм Дуо у пациентов с инсомнией: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (36): 78–83. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-36-78-83

Не является гарантией достижения лечебного эффекта.

3. Тардов М.В., Полуэктов М.Г. Нарушения сна при хронических болевых синдромах. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(4-2):107-112

4. ИМП Соннорм Дуо

5. Danilov A, Kurganova J. Melatonin in Chronic Pain Syndromes Pain Ther. 2016 Jun;5(1):1-17.

6. По данным artek.ru на 31.01.25 среди препаратов, содержащих мелатонин

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1, 2}



Снижает когнитивные нарушения³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®

Регистрационное удостоверение: ЛП-№(002271)-(РГ-РУ) от 02.05.2023 (ЕАЭС), П N016028/02 от 20.05.2009.

Торговое наименование: Милдронат®. МНН: мельдоний.

Лекарственная форма/состав: капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат 500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения 100 мг/мл. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность: умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. Логина И.П., Калвиньш И.Я. Милдронат® в неврологии: обзор исследований. Рига, 2012. 2. Дамулин И.В., Кононенко Е.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. Медицинские новости. 2008;1:26-30. 3. Хейло Т.С., Данилогорская Ю.А., Назаренко Г.Б., Гладышева Е.Г. Динамика показателей микроциркуляции у больных хроническими ишемическими заболеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Терапия. 2021;7(8):84-92. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®.



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Реклама © Grindex, 2025

Grindex