https://doi.org/10.17116/jnevro20171174219-27

Современные представления о хронической боли и ее отношении к состоянию сна

М.Л. КУКУШКИН[1, 2]*, М.Г. ПОЛУЭКТОВ[2]

[1]ФГБУН «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАН, Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва, Россия

Хроническая боль представляет собой уникальное патофизиологическое состояние, характеризующееся формированием устойчивых нейромедиаторных, морфологических и поведенческих паттернов. Сон оказывает облегчающее влияние на многие болевые синдромы за счет затруднения проведения сигналов по ноцицептивным путям, выделения специфических нейромедиаторов и отсутствия осознанного восприятия в этот период. Ограничение времени сна и нарушение его структуры сопровождается усилением боли, в то время как улучшение сна в некоторых случаях позволяет добиться ее уменьшения.

Ключевые слова: *сон, хроническая боль, инсомния.*

Contemporary approaches to the relationships between chronic pain and sleep

M.L. KUKUSHKIN, M.G. POLUEKTOV

[1]Research Institute of General Pathology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; [2]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Chronic pain represents the unique pathophysiological condition characterized by the sustainable chemical, morphological and behavioral patterns. Sleep facilitates many chronic pain syndromes by the blockade of nociceptive ways, release of specific neuromediators and the absence of conscious perception in this time. The restriction of sleep duration or disruption of its structure results in intensification of pain while the improvement of sleep leads to the alleviation of pain in some cases.

Keywords: *sleep, chronic pain, insomnia.*

Патофизиология хронической боли

Согласно определению, принятому Международной ассоциацией по изучению боли, к хронической боли относят боль длительностью более 3 мес или продолжающуюся сверх нормального периода заживления тканей [1]. При этом идентификация и устранение повреждения не всегда сопровождаются исчезновением болевого синдрома, а также не обязательно прослеживается прямая связь боли со структурными повреждениями, либо эта связь имеет неопределенный характер.

В настоящее время распространено мнение о том, что хроническая боль — это не симптом какого-либо заболевания, а самостоятельная болезнь, которая требует специального комплексного этиопатогенетического лечения [2].

Что лежит в основе хронизации боли, и почему хроническая боль нередко устойчива к действию классических анальгетиков?

Причиной хронической боли является сложный патофизиологический сценарий болезни. Такие факторы, как стресс, тревога, депрессия, пассивные стратегии преодоления боли, катастрофизация, производственные, семейные или социальные проблемы, нарушение сна, оказывают существенное влияние на переживание боли человеком. Персональная позиция и убеждения больного, его привычки, а также его отношение к проводимому лечению оказывают существенное влияние и на интенсивность боли, и на эффективность проводимой терапии [3].

Структура хронической боли, как правило, гетерогенна и представлена сочетанием комплекса симптомов, отражающих наличие ноцицептивной и неврогенной составляющих боли [4]. Часто боль возникает при поражении тканей как следствие активации соответствующих ноцицепторов. Такую боль принято называть ноцицептивной. Примерами но-

© М.Л. Кукушкин, М.Г. Полуэктов, 2017

*e-mail: mkuk57@gmail.com

цицептивной боли являются послеоперационная боль, боль при травме, артритах и т.д. В клинической картине у больных с ноцицептивными болями всегда обнаруживаются зоны первичной и вторичной гипералгезии (участки с повышенной болевой чувствительностью). Первичная гипералгезия развивается в области повреждения тканей, вторичная гипералгезия может распространяться на рядом находящиеся неповрежденные зоны. В основе развития первичной гипералгезии лежит феномен сенситизации ноцицепторов — повышение их чувствительности к действию механических и термических стимулов [5]. Эта периферическая сенситизация возникает вследствие действия веществ, обладающих провоспалительным и алгогенным эффектом (простагландины, цитокины, биогенные амины, нейрокинины, глутамат, фактор роста нерва и др.), которые выделяются из поврежденной ткани, тучных клеток, поступают из плазмы крови, секретируются из периферических терминалей немиелинизированных нервных волокон. Нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А и др.), выделяясь при активации ноцицептивных С-волокон, приводят к развитию нейрогенного воспаления, вызывая местную вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудистой стенки [6]. Выделившиеся химические соединения посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами на терминалях ноцицептивных афферентов запускают каскад биохимических реакций, которые делают нервное волокно более возбудимым и чувствительным к внешним раздражителям.

Вторичная гипералгезия возникает в результате центральной сенситизации — повышения возбудимости ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга и других структурах центральной нервной системы (ЦНС). Патофизиологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокининов, выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие интенсивной постоянной импульсации, идущей из зоны поврежденных тканей [7]. Показана также важная роль в этом процессе микроглии и выделяемых ею цитокинов, хемокинов и факторов роста [5]. Возникающая вследствие этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга может сохраняться в течение длительного времени, способствуя расширению площади гипералгезии, ее распространению на здоровые ткани. Кроме того, повышение возбудимости ноцицептивных нейронов развивается и в вышележащих структурах ЦНС, включая ядра таламуса, которые участвуют в обработке и передаче ноцицептивной афферентации, и соматосенсорную кору больших полушарий.

Одновременно с активацией ноцицептивной системы активируются модулирующие боль процессы, которые нисходят из ствола мозга — околоводопроводного серого вещества, ядер покрышки, варолиева моста и продолговатого мозга, и могут дополнительно повышать активность ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга или активно их тормозить. В них принимают участие такие нейротрансмиттеры, как γ-аминомасляная кислота, серотонин, норадреналин, глицин, опиоиды и др., которые воздействуют на пресинаптическую терминаль периферических ноцицептивных афферентов или на постсинаптическую мембрану ноцицептивных нейронов заднего рога. Модулирующая боль антиноцицептивная система находится в тесной связи с указанными выше отделами коры головного мозга, реализующими восприятие не только сенсорного компонента боли, но и других ее компонентов — эмоционально-аффективного, когнитивного, нейроэндокринного, двигательного. Этим и объясняется, в частности, важнейшая роль психологических факторов в формировании оптимального или дезадаптивного ответа ЦНС, способствующего прекращению боли по мере восстановления поврежденной ткани или ее продолжению независимо от периферических ноциогенных факторов.

Выраженность и продолжительность периферической и центральной сенситизации при острой ноцицептивной боли напрямую зависит от характера и продолжительности повреждения тканей. При заживлении ткани в норме также должен исчезать феномен периферической и центральной сенситизации. Однако в условиях измененной реактивности организма периферическая и центральная сенситизация может сохраняться и после заживления тканей, формируя таким образом хронический болевой синдром. Это может быть связано и с неэффективностью нисходящего тормозного контроля со стороны антиноцицептивной системы мозга. Существенные межиндивидуальные различия в реакции организма на повреждение связывают с генетическими факторами. В качестве кандидатов, участвующих в механизмах хронизации боли, с высокой степенью вероятности рассматриваются зарегистрированные изменения в генах, кодирующих ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (TNF) [7]. Большое значение также придается полиморфизму генов, ответственных за синтез индуцибильной формы оксида азота, фактора роста нервов, рецепторов к брадикинину [8]. Доказана связь между хронической болью и полиморфизмом генов для нейромедиаторов, их транспортеров и рецепторов (норадренергические, серотониновые, дофаминовые, опиоидные), для ферментов, метаболизирующих нейромедиаторы (гидроксилаза тирозина) [9]. Схожие данные существуют в отношении полиморфизма генов, детерми-

нирующих структуру и функциональную активность Ca^{2+}-, Na^{+}- и K^{+}-ионных каналов [10]. Иными словами, существует генетическая предрасположенность, которая при стечении определенных условий может способствовать развитию хронической боли.

Другой причиной возникновения боли может служить повреждение периферической нервной системы или центральных отделов соматосенсорного анализатора. Такую боль считают невропатической.

Патофизиологической основой невропатической боли являются нарушения генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов на мембране нервного волокна, появляются новые нетипичные рецепторы и зоны эктопической генерации импульсов, возникает избыточная механочувствительность. Создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов ганглия заднего корешка, их контактов с симпатическими волокнами. Все перечисленное изменяет паттерн передаваемого сигнала. Усиленная импульсация с периферии дезорганизует работу и центральных структур: происходит сенситизация ноцицептивных нейронов таламуса, соматосенсорной коры, гибель тормозных интернейронов, инициируются неадаптивные нейропластические процессы, приводящие к формированию межнейронных контактов тактильных и ноцицептивных афферентов, повышается эффективность синаптической передачи. В этих условиях происходит формирование особого болевого симптомокомплекса, который клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных неврологических симптомов. Наблюдается частичная или полная потеря чувствительности, в том числе и болевой, в зонах поражения с одновременным возникновением патологических болевых ощущений в виде аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии.

Однако повреждение периферических и центральных структур соматосенсорной системы не может рассматриваться в качестве непосредственной самостоятельной причины возникновения невропатической боли, а является лишь предрасполагающим фактором. Основанием для подобных рассуждений служат данные, свидетельствующие о том, что невропатическая боль возникает далеко не всегда, даже при наличии клинически подтвержденного повреждения структур соматосенсорного анализатора. Учитывая также, что выраженность болевой симптоматики и степень нарушений чувствительности у подавляющего большинства пациентов с невропатиями не взаимосвязаны, можно полагать, что для развития невропатической боли недостаточно наличия повреждения соматосенсорной нервной системы, а требуется ряд условий, приводящих к нарушению нейропластических процессов в сфере системной регуляции болевой чувствительности.

Нейропластические изменения могут затрагивать изменения эффективности синаптической передачи, структуры и функции несинаптических участков мембраны нейронов, сопровождающиеся стойким перепрограммированием экспрессии генов нейронов, которые приводят к реорганизации взаимодействия между различными отделами мозга. Например, в условиях сенсорной деафферентации изменение рецептивных полей корковых нейронов происходит в первые 15 мин. В последнее время появились сообщения, свидетельствующие о том, что функциональная реорганизация нейронов наблюдается не только в структурах коры больших полушарий, но и в стволе мозга, и таламусе [11]. Другим примером функциональной и структурной реорганизации мозга является кросс-модальная пластичность, наиболее ярко проявляющаяся в нейронах вторичных сенсорных и ассоциативных областей коры больших полушарий [12]. Кросс-модальная нейропластичность может стать причиной запуска болевых ощущений не только через специализированную ноцицептивную систему, но и через другие сенсорные входы, преобразуя сетевую структуру нейронов и их перцептивную способность. В этих случаях также доказана дисфункция модулирующей боль антиноцицептивной системы. Характер нейропластических изменений, их выраженность, скорость являются генетически детерминированной функцией. Результаты современных исследований связи между полиморфизмом генов и особенностями изменения болевой чувствительности подтверждают высказанное предположение. На генетическую детерминированность развития невропатической боли также указывают данные, отражающие различную устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линий Август и Вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессорному воздействию [13]. Кроме того, анализ заболеваний, коморбидных невропатической боли, свидетельствует о первоначальной несостоятельности нейрохимических регуляторных систем организма. Так, у пациентов с невропатической болью склонность к дисфункциональным болевым синдромам (мигрень, фибромиалгия) и тревожно-депрессивным расстройствам значительно выше по сравнению с пациентами без невропатической боли.

Третья группа болевых синдромов представлена дисфункциональными (психогенными) болевыми синдромами, возникновение которых нельзя объяснить только соматическими заболеваниями или повреждением структур нервной системы. Дисфункциональные боли чаще бывают распространенными

и ощущаются в нескольких анатомических зонах (фибромиалгия) или могут быть временно локализованными в каком-либо участке тела (интерстициальный цистит, синдром раздраженной кишки, мигрень). Часто появление дисфункциональных болей связано с психологическими факторами, а не с актуальным повреждением тканей или структур соматосенсорной нервной системы. Патогенез дисфункциональных болевых синдромов не ясен. Если при возникновении ноцицептивной или невропатической боли происходит прямая активация структур ноцицептивной системы (вследствие травмы тканей или повреждения структур соматосенсорной нервной системы), то у больных с дисфункциональной болью возбуждение ноцицептивной афферентной системы может происходить опосредованно: по механизму ретроградной активации симпатическими эфферентами и/или посредством рефлекторного напряжения мышц; вследствие кросс-модальной нейропластичности. В этих условиях обычные сенсорные сигналы (свет, звук), эмоции, сокращения мышц могут ретроградно активировать ноцицепторы и запускать механизмы нейрогенного воспаления.

У больных с дисфункциональными болевыми синдромами, как правило, диагностируется повышенная утомляемость, раздражительность, нарушение сна, отмечаются неадаптивные стратегии преодоления боли и других жизненных проблем, выявляется схожий генетический полиморфизм и измененная реактивность ЦНС на функциональные пробы [14]. В связи с этим любые стрессорные раздражители могут привести к несбалансированной реакции систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности и длительной гипервозбудимости ноцицептивной системы [15].

Таким образом, вышеизложенные факты дают основание предполагать, что важнейшая роль в развитии и поддержании хронической боли отводится первичному исходному конституциональному и/или вторичному нарушению взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что можно обозначить как «дисфункциональный» механизм хронической боли. Он может быть обусловлен неоптимальными нейропластическими изменениями в системах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности на различных уровнях — от периферического нейрона до центральных структур, которые обеспечивают восприятие боли и формирование болевого поведения. В отличие от острой боли, интенсивность и длительность которой главным образом вызвана действием периферических альгогенных факторов (ноцицептивные или невропатические), хроническая боль может протекать и вне вызывающих боль повреждений соматических или невральных тканей. Ее патофизиологическая структура может включать участие в различных комбинациях ноцицептивного, невропатического и психогенного компонентов при обязательном наличии дисфункционального компонента, отражающего нарушение функционирования систем, которые осуществляют регуляцию болевой чувствительности. Поэтому для успешного лечения хронической боли необходимо оценивать возможный вклад каждого из этих компонентов в ее формирование.

Сон и болевая перцепция

Переход из состояния бодрствование в состояние сна сопровождается развитием своеобразной деафферентации, когда повышается порог реагирования на звуковые, тактильные и проприоцептивные стимулы. Первой попыткой оценки этого порога стало исследование, проведенное в 1863 г. E. Kohlschütter [16], в котором применяли акустические стимулы разной интенсивности во время сна и отмечали возможность пробуждения испытуемого после их воздействия. В дальнейшем было показано, что такая модуляция осуществляется на уровне таламуса, который является релейной станцией всех видов чувствительности. Переход к состоянию медленного (медленноволнового) сна сопровождается изменением паттерна активности таламических клеток с формированием характерных пачек импульсов в частотном диапазоне 7—14 Гц (веретена сна), генерируемых в результате деятельности сложной нейронной сети, главными участниками которой являются ингибиторные (ГАМКергические) клетки ретикулярных ядер таламуса, таламокортикальные и пирамидальные нейроны [17]. При этом таламокортикальные нейроны, обеспечивающие передачу сенсорной информации к соответствующим соматотопическим зонам, демонстрируют урежение частоты импульсации с переходом в пачечный режим, что, по-видимому, позволяет ограничить объем пропускаемой информации и обеспечить увеличение порога пробуждения на афферентные стимулы.

Предполагают, что модификация афферентной информации осуществляется также на стволовом и спинальном уровнях: чувствительных тригеминальных ядер, ядра одиночного пути и задних рогов спинного мозга. Это подтверждается данными оценки компонентов ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР) при переходе от бодрствования к состоянию сна. Кроме того, спинальный или тактильный (RII) компонент при засыпании полностью подавляется, а ноцицептивный (RIII) — демонстрирует увеличение латентного ответа, что отражает процессы «отфильтровывания» сигнала на супраспинальном уровне для препятствия нежелательному пробуждению [18]. В дельта-сне возрастание латентности компонента ноцицептивного рефлекса RIII составляет 167% по сравнению с таковой при бодрствовании, а при переходе к стадии бы-

строго сна (сон с быстрыми движениями глаз) — даже 207% [19]. Интересным, но пока необъяснимым феноменом является увеличение амплитуды и продолжительности RIII при быстром сне, в то время как моносинаптические рефлексы в это время подавляются. Так, классический подбородочный Н-рефлекс угасает после засыпания и по мере углубления стадий сна, исчезая в фазе быстрого сна. Поскольку дуга этого рефлекса обеспечивается тригеминальной системой как по чувствительным, так и двигательным волокнам, то считается, что нисходящие тормозные воздействия со стороны ГАМК и глицинергических структур ответственны за это подавление [18].

Субъективное ощущение боли во время сна тестировать невозможно, так как для этого требуется будить испытуемого. Результаты исследований, проводившихся на здоровых добровольцах с использованием депривации сна, продемонстрировали, что сокращение времени сна сопровождается понижением болевых порогов. Так, например, S. Ødegård и соавт. [20] показали увеличение амплитуды N2P9-компонента вызванных потенциалов при сокращении времени сна до 4 ч. При этом основная роль в уменьшении порогов боли принадлежит не нейрональным механизмам (например, подавление активности ретикулярной системы ствола мозга), а гуморальным — выявили увеличение активности ИЛ-6 и С-реактивного белка у здоровых добровольцев на фоне ограничения времени сна, коррелирующее с показателями субъективных шкал дискомфорта. Интересным является обнаруженное T. Roehrs и соавт. [21] влияние ограничения времени именно быстрого сна на показатели гипералгезии при депривации сна (по результатам теста отдергивания пальца). С другой стороны, увеличение времени сна сопровождалось снижением чувствительности к боли, которую оценивали с помощью того же теста [22].

Хроническая боль и нарушение сна

Расстройство сна и боль часто выступают в качестве сочетанной патологии и приводят к серьезным негативным влияниям на здоровье и качество жизни. Доказано, что инсомния значительно сильнее увеличивает риск развития хронической боли, чем болевой синдром провоцирует нарушение сна [23].

Расстройства сна диагностируют у 67—88% больных с хроническими болевыми синдромами [24], и не менее 50% лиц с инсомнией страдают от хронической боли [25]. Во многих исследованиях отмечена положительная корреляция между интенсивностью боли и степенью нарушения сна [23]. Также показано сходство структуры нарушения сна у пациентов с хронической болью и у больных с первичной инсомнией [26].

Выявлена связь между нарушениями сна и первичными головными болями (гипническая мигрень [27] и кластерная головная боль [28]). Хотя точный механизм этой ассоциации неизвестен, в литературе представлены исследования, в которых отмечены схожие изменения в функционировании стволовых и гипоталамических структур мозга, нейронные сети которых участвуют в регуляции не только боли, но и цикла сон—бодрствование [29]. Наряду с общими нейронными сетями также прослеживается общность и нейрохимических механизмов, опосредующих регуляцию функций боль—обезболивание и сон—бодрствование.

Установлено, что мелатонин оказывает антиоксидантное, гипотензивное, анксиолитическое и антистрессорное действие [30]. Анксиолитическое действие мелатонина сегодня рассматривается как важная составная часть его комплексного адаптогенного, стресс-протективного потенциала [31]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у мелатонина иммуномодулирующей активности и анальгетических свойств, которые во многом зависят от дозы и времени введения гормона [32]. В исследовании на крысах с моделью каррагинан-индуцированной боли [33] инъекции мелатонина вызывали значимую аналгезию. Мелатонин также оказался эффективным при его интратекальном или пероральном введении у животных с моделью невропатической боли [34]. Предполагается, что антиноцицептивное действие этого гормона опосредуется не только на уровне дорсальных рогов спинного мозга, но и на супраспинальном уровне посредством активации MT_1- и MT_2-рецепторов [35]. Механизм действия мелатонина представляется комплексным и может реализовываться за счет модуляции активности опиоидных, бензодиазепиновых, серотонинергических и дофаминергических рецепторов. Интересно, что мелатонин, ингибируя NMDA-рецепторы, способен предотвращать развитие центральной сенситизации, лежащей в основе хронизации болевых синдромов [32]. Высокая эффективность мелатонина была также продемонстрирована в клинических исследованиях у больных с синдромом раздраженной кишки и мигренью [36]. У больных с фибромиалгией, страдающих от распространенной скелетно-мышечной боли, которая сопровождалась нарушением сна и тревожно-депрессивной симптоматикой, прием мелатонина способствовал снижениею интенсивности боли, усталости, улучшению сна и качества жизни [37].

В последнее время большое внимание в механизмах регуляции боли и сна уделяется орексин-, гипокретин-продуцирующим нейронам, локализованным в латеральной гипоталамической области, аксоны которых проецируются в различные отделы головного и спинного мозга. Показано, что орек-

синсодержащие нейроны участвуют в регуляции нескольких физиологических функций: сон—бодрствование, аппетит, эмоции, боль [38, 39].

При воздействиях, связанных с пищевым поведением, сном и процессом восприятия боли, происходит увеличение экспрессии белка c-Fos в орексинсодержащих нейронах. Длительное лишение сна увеличивает количество белка на 32—36% [40]. В случае применения болевого раздражения около 90% орексин-А-позитивных нейронов гипоталамуса активируются и обнаруживают c-Fos-иммунореактивность [41].

Агонисты рецепторов орексина вызывают пробуждение и бодрствование, антагонисты — сон [38]. Прямое введение орексина в структуры ЦНС снижает ноцицептивные реакции у мышей на термические стимулы, уменьшает висцеральную боль и воспалительный ответ [42]. Многие орексинсодержащие нейроны в качестве комедиаторов вырабатывают также динорфин, нейротензин и глутамат, что позволяет предполагать важную роль орексина в механизмах регуляции болевой чувствительности.

Об участии орексинсодержащих нейронов в механизмах регуляции боли и обезболивания свидетельствуют результаты недавнего исследования с использованием методов оптогенетики, в котором у взрослых мышей селективная абляция орексинсодержащих нейронов в латеральном гипоталамусе приводила к повышению болевых реакций в ответ на различные механические, термические и химические раздражители. И наоборот, фармакогенетическая активация тех же нейронов сопровождалась обезболиванием [42]. Авторы обнаружили у свободно подвижных мышей устойчивую корреляцию между активностью орексинсодержащих нейронов и болевыми реакциями в ответ на механические и термические раздражители. Интересно, что в условиях общей анестезии активации орексинсодержащих нейронов не наблюдалось.

Коррекция нарушений сна и боль

В настоящее время методом выбора в лечении хронической инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) (уровень доказательности IA) [43]. Когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И) подразумевает использование специфических методик, направленных на изменение поведения, связанного со сном (поведенческая терапия), или представлений о своем сне (когнитивная терапия). Методы, направленные на соблюдение пациентами правил гигиены сна, также часто включаются в рекомендации по проведению когнитивно-поведенческой терапии. Основной идеей применения психологических методик для лечения инсомнии является устранение поддерживающих факторов. К ним относят: неадаптивное поведение и мысли, поддерживающие мозговую гиперактивацию; устранение неправильных представлений о невозможности достичь нормального сна или избыточного внимания к аспектам нарушенного сна; использование форм поведения, направленных на устранение намерения заставлять себя засыпать или ассоциации между собственным местом для сна и предвосхищения неудачи; формирование поведения, направленного на создание положительной ассоциации между постелью и сном; установление распорядка дня и правил укладывания в постель, способствующих наступлению сна; использование других техник, понижающих уровень внутреннего напряжения и тревоги перед сном. Наиболее часто используется комбинированная КПТ-И, представляющая собой компиляцию различных поведенческих и когнитивных методик и рекомендаций гигиены сна. Более $^{2}/_{3}$ клинических исследований, использующих поведенческие или психологические методики, основаны на таких мультимодальных подходах. Эффективность этих методов лечения наиболее высока и имеет высокий уровень доказательности, подтвержденный результатами многочисленных исследований и метаанализов.

Влияние КПТ-И на показатели боли у больных с хронической инсомнией оценивалось в ряде исследований, но их результаты оказались противоречивыми. Так, в исследовании S. Currie и соавт. [44] применение КПТ-И пациентам с хроническими мышечно-скелетными болями позволило добиться улучшения сна, оценивавшегося психометрическими шкалами (Питтсбургский индекс качества сна), но не повлияло на степень выраженности болевого синдрома. Также не было отмечено эффекта уменьшения боли на фоне улучшения сна при КПТ-И при фибромиалгии в 8-недельном исследовании J. Edinger и соавт. [45]. Результаты более позднего исследования M. Vitiello и соавт. [46], которые применяли КПТ-И для лечения больных остеоартритом с нарушениями сна, показали уменьшение выраженности болевого синдрома по шкале SF36 на фоне улучшения сна, оценивавшегося посредством дневника.

Обсуждается вопрос общности механизмов действия метода КПТ при инсомнии и хронических болевых синдромах, поскольку техники (например, сократический диалог или мышечная релаксация) используются и в том и другом случаях и направлены, по сути, на одни и те же мишени (в первом случае — на уменьшение уровня мышечного напряжения и стрессовых реакций, во втором — на определение дисфункциональных убеждений в отношении проблемы и устранение катастрофизации). Кроме того, предметом обсуждения является возможность применения гибридной методики КПТ у больных с наличием обоих состояний [47].

Улучшение сна при помощи фармакотерапии у больных с хронической инсомнией с болевыми синдромами представлялось перспективным в силу

большей простоты использования по сравнению с КПТ-И. Однако результаты оценки эффективности такого подхода оказались обескураживающими. Так, в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях оценивалась эффективность современных гипнотиков — агонистов $ГАМК_A$-рецепторного комплекса (так называемые Z-препараты: зопиклон и золпидем). В исследованиях M. Gronblad и соавт. [48] и H. Moldofsky и соавт. [49] применение зопиклона и золпидема при инсомнии у больных фибромиалгией, несмотря на улучшение показателей сна, оценивавшегося при помощи опросников, не привело к уменьшению болевого синдрома. То же самое наблюдалось у больных ревматоидным артритом, получавших зопиклон в течение 2 нед, и у больных с нарушениями сна на фоне острой боли, развившейся после артроскопии коленного сустава, которые получали золпидем [50].

Клинически значимый эффект фармакотерапии расстройств сна на болевой синдром был получен лишь при применении бензодиазепинового гипнотика триазолама в давнем исследовании J. Walsh [51]. В этом исследовании больные ревматоидным артритом с жалобами на нарушение сна в форме инсомнии получали триазолам в дозе 0,25 мг или плацебо в течение 7 сут. Улучшение сна на фоне лечения было подтверждено данными опросника и полисомнографического исследования. Показатели выраженности болевого синдрома по шкале AIMS на фоне улучшения сна также продемонстрировали достоверную динамику при применении препарата по сравнению с плацебо.

Из неснотворных средств эффективность влияния коррекции нарушений сна на выраженность болевого синдрома продемонстрировал препарат тразодон. Тразодон представляет собой антагонист $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$-, $5HT_{2C}$-серотониновых рецепторов и частичный агонист $5HT_{1A}$-рецепторов со свойствами ингибитора обратного захвата серотонина. Гипнотические свойства этого лекарственного средства связывают с его воздействием на H_1-гистаминовые, $5HT_{2A}$-серотониновые и α_1-адренорецепторы. В отличие от других серотонинергических антидепрессантов тразодон не оказывает негативного влияния на половую функцию и массу тела. В открытом 12-недельном исследовании P. Morillas-Arques и соавт. тразодон в дозе 50—300 мг/сут оказался эффективным в отношении уменьшения проявлений боли и нарушений сна (оценивались по Питтсбургскому опроснику) у 44 больных фибромиалгией [52]. В плацебо-контролируемом исследовании B. Saletu и соавт. [53] показали, что применение тразодона (100 мг на ночь) у больных соматоформным болевым расстройством с инсомнией сопровождается увеличением количества дельта-сна, уменьшением числа пробуждений и переходов к более поверхностным стадиям сна. В отечественном мультицентровом исследовании М.Г. Полуэктов и соавт. [54] на фоне лечения тразодоном у больных депрессией с нарушением сна в течение 42 дней наряду с субъективным улучшением отмечали уменьшение времени засыпания, числа пробуждений и времени бодрствования наряду с увеличением общего времени сна и количества дельта-сна.

Заключение

Таким образом, современные представления о механизмах развития и персистирования болевого синдрома требуют рассматривать его в континууме обоих функциональных состояний — бодрствования и сна. Накапливаются данные, свидетельствующие, что изменение нейрональной и гуморальной активности при переходе в состояние сна модифицирует болевую перцепцию. Изучение механизмов этого явления в дальнейшем позволит обнаружить новые возможности управления болевыми синдромами. Высказано мнение, что сон является, альгопротективным состоянием, а обеспечение его достаточного качества оказывает положительное влияние на хроническую боль.

Публикация поддержана компанией ООО «Си Эс Си ЛТД» (Россия).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.* Prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
2. *Боль.* Практическое руководство для врачей. Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. М.: Издательство РАМН; 2011. [*Bol'.* Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. Yakhno NN, Kukushkina ML. M.: Izdatel'stvo RAMN; 2011. (In Russ.)].
3. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономиченские аспекты. *Вестник РАМН.* 2012;9:54-58. [Yakhno NN, Kukushkin ML. Khronicheskaya bol': mediko-biologicheskie I sotsial'no-ekonomichenskie aspekty. *Vestnik RAMN.* 2012;9:54-58. (In Russ.)].
4. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain.* 2006;10:287-333. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009
5. McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
6. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:535-547. https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.02.011
7. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли.* М.: Медицина; 2004. [Kukushkin ML, Khitrov NK. *Obshchaya patologiya boli.* M.: Meditsina; 2004. (In Russ.)].

8. Edwards RR. Genetic predictors of acute and chronic pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8:411-417. https://doi.org/10.1007/s11926-006-0034-2
9. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina SA, Shagin D, Max MB, Makarov SS. Maixner Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*. 2005;14(1):135-143. https://doi.org/10.1093/hmg/ddi013
10. Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:97-121. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061008-103222
11. Seifert F, Maihöfner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:515-523. https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32834a1079
12. Jetzer AK, Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Cross-modal plasticity in the human thalamus: evidence from intraoperative macrostimulations. *Neuroscience*. 2009;164:1867-1875. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.064
13. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Графова В.Н., Шимкович М.В., Малышев И.Ю., Кукушкин М.Л. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию. *Боль*. 2008;2:13-16. [Pshennikova MG, Smirnova VS, Grafova VN, Shimkovich MV, Malyshev IU, Kukushkin ML. Ustoichivost' k razvitiu neuropaticheskogo bolevogo sindroma u krys linii avgust i populyacii vistar, obladayuschih raznoi vrozhdennoi ustoichivost'yu k stressovomu vozdeistvyu. *Bol'*. 2008;2:13-16].
14. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomic*. 2007;8:67-74. https://doi.org/10.2217/14622416.8.1.67
15. Осипов А.В., Кукушкин М.Л. Влияние стресса на развитие деафферентационного болевого синдрома у крыс после перерезки седалищного нерва. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1993;115(5):471-473. [Osipov AV, Kukushkin ML. Vliyanie stressa na razvitie deafferentatsionnogo bolevogo sindroma u krys posle pererezki sedalishchnogo nerva. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1993;115(5):471-473. (In Russ.)].
16. Kohlschütter E. Messungen der Festigkeit des Schlafes. *Z Ration Med*. 1863;17:209-253.
17. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*. 1993;262(5134):679-685.
18. Peever JH. Sessle BJ. Sensory and Motor Processing During Sleep and Wakefulness Chapter. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
19. Sandrini G, Milanov I, Rossi B, Murri L, Alfonsi E, Moglia A, Nappi G. Effects of sleep on spinal nociceptive reflexes in humans. *Sleep*. 2001;24(1):13-17.
20. Ødegård SS, Omland PM, Nilsen KB, Stjern M, Gravdahl GB, Sand T. The effect of sleep restriction on laser evoked potentials, thermal sensory and pain thresholds and suprathreshold pain in healthy subjects. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(10):1979-1978. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.011
21. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep*. 2006;29(2):145-151.
22. Roehrs TA, Harris E, Randall S, Roth T. Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss. *Sleep*. 2012;35(12):1667-1672. https://doi.org/10.5665/sleep.2240
23. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *Pain*. 2013;14(12):1539-1552. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007
24. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev*. 2004;8:119-132. https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3
25. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007;30:213-218.
26. Smith MT, Perlis M., Smith MS, Giles DE, Carmody TP. Sleep quality and presleep arousal in chronic pain. *J Behav Med*. 2000;23:1-13.
27. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27:394-402. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x
28. Sahota PK, Dexter JD. Sleep and headache syndromes: A clinical review. *Headache*. 1990;30:80-84.
29. Holland PR. Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2014;34(10):725-744. https://doi.org/10.1177/0333102414541687
30. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин — универсальный естественный адаптоген. *Успехи физиол. наук*. 2012;43(2):82-100. [Arushanyan EB, Beier EV. Gormon mozgovoi zhelezy epifiza melatonin — universal'nyi estestvennyi adaptogen. *Uspekhi Fiziol. Nauk*. 2012;43(2):82-100. (In Russ.)].
31. Арушанян Э.Б. Сравнительная оценка эпифизарного мелатонина и бензодиазепиновых анксиолитиков. *Эксп клин фармакол*. 2012;75(3):35-40. [Arushanyan EB. Sravnitel'naya otsenka epifizarnogo melatonina i benzodiazepinovykh anksiolitikov. *Eksp Klin Farmakol*. 2012;75(3):35-40. (In Russ.)].
32. Laurido C, Pelissie T, Soto-Moyano R, Valladares L, Flores F, Hernández A. Effect of melatonin on rat spinal cord nociceptive transmission. *Neuroreport*. 2002;13(1):89-91.
33. El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, EL-Batran S, Arbid MS. Studies on the inflammatory and anti-nociceptive effect of melatonin in the rat. *Pharmacol Res*. 2002;46:3:235-243.
34. Ambriz-Tututi M, Granados-Soto V. Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT2 and opioid receptors. *Pain*. 2007;132:3:273-280. https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.01.025
35. Srinivasan V, Lauterbach EC, Ho KY, Acuña-Castroviejo D, Zakaria R, Brzezinski A. Melatonin in antinociception: Its therapeutic applications. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10:167-178. https://doi.org/10.2174/157015912800604489
36. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gögenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res*. 2011;51(3):270-277. https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00895.x
37. Hussain SA, Al-Khalifa H, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 2011;50:267-271. https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00836.x
38. Ковальзон В.М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия (Спецвыпуск «Сон и его расстройства-4»)*. 2016;19:6-14. [Kovalzon VM. Orexin/Hypocretin System of the Brain in the Regulation of Wakefulness and Sleep. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya I psikhiatriya (Spetsvypusk «Son I ego rasstroistva-4»)*. 2016;19:6-14. (In Russ.)].
39. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T. Analgesic effect of intrathecally administered orexin-A in the rat formalin test and in the rat hot plate test. *British journal of pharmacology*. 2002;137:170-176. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704851
40. Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M, Saper CB, Scammell TE. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci*. 2001;21(5):1656-1662.
41. Mahler SV, Moorman DE, Smith RJ, James MH, Aston-Jones G. Motivational activation: a unifying hypothesis of orexin/hypocretin function. *Nature neuroscience*. 2014;17:1298-1303. https://doi.org/10.1038/nn.3810
42. Inutsuka A, Yamashita A, Chowdhur S, Nakai J, Ohkura M, Taguchi T, Yamanaka A. The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptiveperception and analgesic regulation. *Scientific Reports*. 2016;6:29480. https://doi.org/10.1038/srep29480
43. *Сомнология и медицина сна*. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [*Somnologiya i meditsina sna*. Natsional'noe rukovodstvo pamyati AM. Veina I YaI. Levina. Pod red. Poluektova MG. M.: Medforum; 2016. (In Russ.)].
44. Currie SR, Wilson KG, Curran D. Clinical significance and predictors of treatment response to cognitive-behavior therapy for insomnia secondary to chronic pain. *J Behav Med*. 2002;25:135-153.
45. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Krystal AD, Rice JR. Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2527-2535. https://doi.org/10.1001/archinte.165.21.2527
46. Vitiello M, Rybarczyk B, Stephanski E. Sleep as analgesic: improving sleep and pain in older adults [abstract no.0302]. *Sleep*. 2007;30(suppl. A):103-194.
47. Tang NK. Cognitive-behavioral therapy for sleep abnormalities of chronic pain patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(6):451-460.
48. Grönblad M, Nykänen J, Konttinen Y, Järvinen E, Helve T. Effect of zopiclone on sleep quality, morning stiffness, widespread tenderness and

pain and general discomfort in primary fibromyalgia patients. A double-blind randomized trial. *Clin Rheumatol.* 1993;12:186-191.

49. Moldofsky H, Lue FA, Mously C, Roth-Schechter B, Reynolds WJ. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol*. 1996;23:529-533.
50. Roehrs TA. Does effective management of sleep disorders improve pain symptoms? *Drugs.* 2009;69:2:5-11. https://doi.org/10.2165/11531260-000000000-00000
51. Walsh JK, Muehlbach MJ, Lauter SA, Hilliker NA, Schweitzer PK. Effects of triazolam on sleep, daytime sleepiness, and morning stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996;23(2):245-252.
52. Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Molina-Barea R, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:204. https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-204
53. Saletu B, Prause W, Anderer P, Mandl M, Aigner M, Mikova O, Saletu-Zyhlarz GM. Insomnia in somatoform pain disorder: sleep laboratory studies on differences to controls and acute effects of trazodone, evaluated by the Somnolyzer 24×7 and the Siesta database. *Neuropsychobiology.* 2005;51(3):148-63. https://doi.org/10.1159/000085207
54. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Михайлов В.А., Бабак С.Л., Стрыгин К.Н. Применение Триттико (тразодона) для лечения нарушений сна при депрессии: результаты мультицентрового исследования. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства»*. 2013;12:82-90. [Poluektov MG, Levin YaI, Mikhailov VA, Babak SL, Strygin KN. Primenenie Trittiko (trazodona) dlya lecheniya narushenii sna pri depressii: rezul'taty mul'titsentrovogo issledovaniya. Effektivnaya farmakoterapiya. *Nevrologiya i psikhiatriya. Spetsvypusk «Son i ego rasstroistva»*. 2013;12:82-90].