ZU_2014_Nevro_1.qxd 15.04.2014 18:27 Page 14

2013 год в неврологии: результаты исследований, которые могут изменить практику

Во многих медицинских научных изданиях существует традиция по итогам года составлять рейтинги или особо выделять публикации, которые, по мнению редакционных коллегий, имели большое значение для развития науки и клинической практики той или иной области медицины. В данном обзоре рассмотрены публикации результатов исследований, которые были отмечены редакторами ведущих неврологических журналов США как заслуживающие внимания клиницистов.

Инсульт и факторы риска: новые ответы на важные вопросы

Традиционно обзор по итогам года в неврологии открываем темой цереброваскулярных заболеваний, несущих серьезную угрозу обществу и экономикам стран во всем мире.

Большую дискуссию на страницах специализированных изданий вызвала публикация результатов двух клинических испытаний эндоваскулярной терапии при ишемическом инсульте. В исследовании Ciccone и соавт. [1] 362 больных с острым ишемическим инсультом были рандомизированы для эндоваскулярного лечения (тромбэктомия или внутриартериальное введение тромболитических препаратов) или для получения только внутривенных инъекций активатора тканевого плазминогена (системного тромболизиса). Основной методикой оценки результата являлось определение процента трудоспособных пациентов к 90-му дню катамнестического наблюдения. Этот показатель значимо не отличался в обеих группах исследования и составлял соответственно 30 и 35%. При коррекции результатов для пола, возраста, тяжести инсульта и фибрилляции предсердий различия также оставались незначимыми.

В международном испытании Broderick J.P. и соавт. [2] 656 участникам в первые три часа после появления симптомов ишемического инсульта проводился системный тромболизис. Приблизительно две трети этих пациентов в первые 5 ч после инсульта проходили ангиографию с последующей тромбэктомией или внутриартериальным введением тромболитических средств. Испытание пришлось преждевременно прекратить, так как предварительный анализ результатов указывал на незначимость различий между группами. Удовлетворительное функционирование к 90-му дню после лечения отмечалось у 41% больных в группе эндоваскулярной терапии и 39% пациентов группы системного тромболизиса. Тяжесть инсульта не влияла на результаты лечения.

Таким образом, эти исследования засвидетельствовали, что существующие на сегодняшний день методы тромбэктомии или внутриартериальных тромболитических инфузий не улучшают результаты лечения ишемического инсульта и не указывают на его дополнительную клиническую пользу при окклюзии мозгового кровообращения по сравнению с внутривенным введением активатора тканевого плазминогена. Стремительное развитие технологий оставляет надежду, что новая аппаратура для проведения тромбэктомии позволит обеспечить лучшие клинические результаты посредством более быстрого восстановления проходимости сосудов.

Стандартное лечение пациентов с ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками (ТИА) предусматривает прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) на протяжении 24-48 ч. Исследователи из Китая провели крупное испытание [3], включившее 5170 участников с высоким риском ТИА или минимального ишемического инсульта, с целью определить, является ли двойная антитромбоцитарная терапия лучшей, чем использование только АСК. В течение первых 24 ч после появления симптомов одна группа пациентов получала исключительно АСК, представители второй группы помимо АСК принимали клопидогрель на протяжении 21 дня, а в последующем только последний препарат. К 90-му дню инсульты вновь произошли у 8,2% пациентов группы АСК+ клопидогрель и у 11,7% больных группы, принимавшей только АСК. Выявленные различия имели высокую статистическую значимость. В группе двойной терапии не отмечались избыточные серьезные кровотечения или геморрагические инсульты. Таким образом, данное исследование отчетливо показало пользу двойной антитромбоцитарной терапии. В настоящее время подобное крупное испытание проводится в США.

Тактика лечения артериальной гипертензии в первые дни у пациентов, доставленных в стационар с проявлениями инсульта, очень давно обсуждается специалистами. Последние руководства рекомендуют у больных с ишемическим инсультом, которым не назначалась антитромбоцитарная терапия, применять антигипертензивные средства только в тех случаях, если показатели артериального давления (АД) превышают 220/120 мм рт. ст. В основе такого подхода лежат опасения, что снижение АД может ухудшить исход инсульта вследствие снижения перфузии в зоне инсульта. В 2013 г. группа китайских исследователей опубликовала результаты крупного рандомизированного

испытания [4], изучавшего влияние снижения АД в раннем периоде острого ишемического инсульта. 4700 пациентам либо назначалась антигипертензивная терапия (при АД ниже 220/120 мм рт. ст., целевое давление – 140/90 мм рт. ст.) или такое лечение не применялось. Результаты исследования однозначно свидетельствовали о том, что антигипертензивная терапия не указывала ни на вред, ни на пользу этого подхода. Показатели методик оценки результата (смерть или тяжелая инвалидность) были одинаковыми в обеих группах.

При геморрагическом инсульте руководства, однако, рекомендуют назначение антигипертензивных средств для снижения АД ниже 160/90 мм рт. ст., предполагая, что повышенное АД может повлечь расширение зоны гематомы. В крупном рандомизированном испытании [5] 2800 участникам с геморрагическим инсультом и систолическим АД от 150 до 220 мм рт. ст. назначались антигипертензивные препараты для снижения АД до целевых 180 или 140 мм рт. ст. Различия по данным основных методик оценки результатов в обеих группах пациентов интенсивной или стандартной терапии (смерть или тяжелая инвалидность) не достигали значимости (52,0% против 55,6%; p=0,006). Лишь по одной из вторичных методик оценки результатов (пятибалльная шкала оценки тяжести инвалидности) данные были более предпочтительными для группы интенсивного лечения.

Неврологам часто приходится консультировать больных с цереброваскулярными заболеваниями перед проведением различных инвазивных процедур, особенно если пациент принимает антикоагулянтную или антитромботическую терапию. Американской академией неврологии (AAN) в 2013 г. было опубликовано руководство, содержащее рекомендации, касающиеся проведения таких консультаций [6]. Авторы этого руководства провели поиск литературы и выявили очень мало публикаций высокого качества, которые содержали бы полезную информацию относительно ведения антитромботического лечения у таких больных. Учитывая имеющиеся доказательства, рекомендации состоят в следующем:

– продолжать применение АСК и варфарина при проведении стоматологических процедур (уровень А);

– прием этих препаратов также может быть безопасным при сравнительно малоинвазивных процедурах (уровни В и С);

– существует мало доказательств как «за», так и «против» дополнительного назначения гепарина пациентам, принимающим варфарин (уровень U);

– дополнительное применение гепарина, вероятно, увеличивает риск кровотечений по сравнению с применением только варфарина (уровень В);

– следует проконсультировать больных, которым отменен прием АСК или варфарина, в частности более чем на 7 дней, поскольку это, вероятно, связано с повышенным риском инсульта (уровень В).

Данное руководство подчеркивает недостаток хороших доказательств, касающихся оптимальных стратегий антитромботической терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, которым предстоит прохождение инвазивных процедур. Однако авторам руководства удалось собрать доступные сведения и предложить на их основе ряд полезных рекомендаций, которые помогут неврологам дать адекватные советы таким больным для информированного согласия перед любыми предстоящими инвазивными вмешательствами.

Артериальная гипертензия относится к установленным факторам риска инсультов. Во многих плацебо-контролируемых испытаниях также было показано, что антигипертензивные средства существенно снижают риск ишемического инсульта и внутримозговых кровоизлияний. Однако оптимальное целевое АД при различных цереброваскулярных заболеваниях недостаточно определено. Клиническое испытание SPS3 представило новые доказательства, касающиеся этого вопроса [7]. В этом открытом испытании 3020 пациентов, у которых по результатам МРТ подтверждался очаг перенесенного инсульта, были распределены в группы контролируемого систолического АД (САД) – до 130 мм рт. ст. (n=1519) или 149 мм рт. ст. (n=1501). Антигипертензивный препарат избирался лечащим врачом больного из перечня протокола исследования (каждый класс антигипертензивных средств был представлен одним препаратом). В последующем регулярно проводился мониторинг приема препарата и АД. Средняя длительность катамнестического наблюдения за пациентами составила 3,7 года. К окончанию исследования различия САД между группами составляли 11 мм рт. ст. Ишемические или геморрагические инсульты (основная методика оценки результатов) реже случались в группе меньшего целевого АД, однако эти различия не были статистически значимыми. В группе меньшего целевого АД значимо реже происходили геморрагические инсульты. В обеих группах с одинаково низкой частотой отмечались побочные эффекты приема антигипертензивных препаратов, например, головокружение или слабость.

Авторы интерпретировали эти данные как поддерживающие доказательства для снижения САД до целевого 130 мм рт. ст., поскольку такой контроль АД с помощью антигипертензивных средств позволял предотвратить сосудистые катастрофы у больных, которые в недавнем прошлом уже перенесли инсульт.

Нужен ли мониторинг внутричерепного давления у пациентов с черепно-мозговой травмой?

Клинические руководства рекомендуют проведение мониторинга внутричерепного давления (ВЧД) в остром периоде у пациентов, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму (ЧМТ). Однако такая рекомендация основывается исключительно на данных наблюдений, и на практике врачи далеко не всегда ее придерживаются.

Исследователями отделения нейрохирургии университета штата Вашингтон впервые было проведено рандомизированное испытание относительно мониторинга ВЧД у больных с тяжелой ЧМТ [8]. Исследование проводилось в шести госпиталях Боливии и Эквадора, в которых имелся подготовленный персонал для определения ВЧД, а также было доступно круглосуточное проведение компьютерной томографии и выполнение нейрохирургических вмешательств. В исследование включались пациенты старше 12 лет с показателями по шкале комы Глазго от 3 до 8 баллов. 324участника были рандомизированы в группы лечения согласно руководству. В первой группе проводился мониторинг ВЧД и с помощью терапевтических мероприятий его уровень удерживался ниже 20 мм рт. ст., у больных второй группы мониторинг ВЧД не осуществлялся, а решения о тактике лечения принимались на основании клинического наблюдения и данных компьютерной томографии.

Через шесть месяцев после терапии пациенты обеих групп обнаруживали схожие показатели по методикам оценки функционирования и познавательной деятельности, также значимо не отличался показатель кумулятивной смертности (39% против 41%). Больным группы мониторинга ВЧД реже назначались специфические средства для лечения отека мозга.

Таким образом, согласно руководству терапия пациентов с тяжелой ЧМТ, независимо от проведения мониторинга ВЧД, в обеих группах была достаточно агрессивной, а контроль ВЧД не обеспечивал дополнительной клинической пользы проводимых вмешательств.

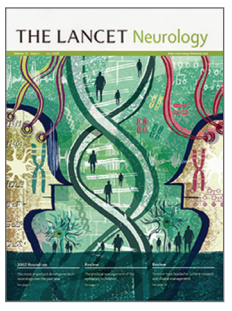
Потребление соли и риск рассеянного склероза

В одном из апрельских номеров журнала Nature были опубликованы результаты трех исследований, изучавших механизмы влияния хлорида натрия на патогенетические механизмы аутоиммунных нарушений при рассеянном склерозе [9]. Все три исследования указали, что повышенное содержание соли в питании является одним из факторов риска развития этого аутоиммунного заболевания. Авторы одной из публикаций создали экспериментальную модель рассеянного склероза, в которой патогенез аутоиммунного заболевания включал один из подтипов Т-лимфоцитов – ТН17. Пролиферация клеток ТН17, опосредованная глюкокортикоидкиназой-1 сыворотки крови, запускала процесс воспаления в условиях высокого содержания хлорида натрия, в результате чего развивался более тяжелый аутоиммунный энцефалит. Таким образом, это исследование указало на возможный патогенетический механизм, в котором хлорид натрия усиливает прогрессирование аутоиммунного процесса, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить целесообразность рекомендаций больным, страдающим рассеянным склерозом, придерживаться диеты с низким содержанием поваренной соли.

ZU_2014_Nevro_1.qxd 15.04.2014 18:27 Page 15

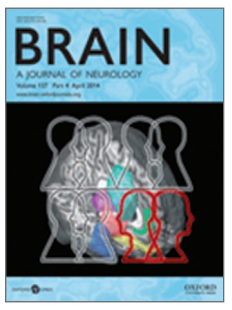
Уточнены обстоятельства внезапной смерти при эпилепсии

В крупном международном исследовании отделений видеомониторинга за судорожными припадками были выявлены важные паттерны синдрома внезапной смерти при эпилепсии. Этот синдром является ведущей причиной смерти у больных, страдающих хронической рефрактерной эпилепсией. Несмотря на известные механизмы и факторы риска, синдром остается не вполне ясным и понятным. В 147 центрах видеомониторинга ЭЭГ Европы, Израиля, Австралии и Новой Зеландии были собраны данные о случаях внезапной смерти при эпилепсии, что позволило исследователям ретроспективно изучить обстоятельства и материалы ЭЭГ во время остановки сердца и дыхания у пациентов [10]. В период проведения исследования было зафиксировано 29 случаев остановки сердечной деятельности, 16 из которых квалифицировались как внезапная смерть при эпилепсии, в 10 из них были доступны подробные данные видеомониторинга ЭЭГ и показателей сердечно-легочной деятельности. Эти данные указывали, что у больных после тонико-клонических судорог следовали «нейровегетативные нарушения» (тахипноэ с нерегулярным сердечным ритмом, в большинстве случаев характеризовавшимся брадикардией) на фоне диффузного угнетения мозговой деятельности, что отмечалось на ЭЭГ. Затем на протяжении нескольких минут продолжало нарастать угнетение сердечно-легочных функций (включая асистолию), что вело к терминальному апноэ и асистолии. Лишь незначительные отклонения от такого паттерна наблюдались у троих пациентов. Все случаи синдрома внезапной смерти при эпилепсии произошли во время ночного сна. В связи с этим авторы публикации настоятельно рекомендуют улучшить наблюдение за больными в отделениях видеомониторинга ЭЭГ, особенно в ночное время.



Хотя еще многое при этом синдроме остается неясным, проведенное исследование указало, что при синдроме внезапной смерти при эпилепсии имеется взаимосвязь между диффузным угнетением мозговой активности и тонико-клоническими судорогами. Случаи внезапной смерти при эпилепсии крайне редко наблюдаются среди пациентов с вторичными тонико-клоническими судорогами. Рекомендации авторов можно считать целесообразными, однако в условиях отделений видеомониторинга ЭЭГ лишь незначительная часть больных представляют группу высокого риска синдрома внезапной смерти.

Еще раз о сосудистом факторе деменции



Ранее высказывались предположения, что сосудистые факторы риска связаны с развитием болезни Альцгеймера, однако доказательства этого были недостаточными. Поэтому неоднократно говорилось о необходимости изучения сосудистых факторов риска и васкулярной патологии при нейродегенеративных заболеваниях. Национальным координационным центром болезни Альцгеймера США было проведено исследование, в основе которого лежало нейропатологическое изучение цереброваскулярной патологии у умерших, у которых при жизни был диагностирован определенный тип деменции [11].

В серии 6205 аутопсий пациентов, страдавших деменцией, при всех типах деменции был выявлен сосудистый компонент (до 60% случаев фронтотемпоральной деменции и до 80% – деменции при болезни Альцгеймера). В каждом случае проявления сосудистого заболевания при деменции были пороговыми.

Сосудистые заболевания головного мозга в значительной степени могут поддаваться лечению, что дает возможность предупредить, замедлить или смягчить проявления деменции. Даже небольшая задержка в появлении деменции может иметь серьезное значение, возможно снизить ее возникновение на 20%, а задержка развития деменции на пять лет позволяет снизить ее распространенность на 50%.

Сахароснижающий препарат эффективен при болезни Паркинсона

В последние годы растет интерес к исследованиям новых сфер применения лекарственных средств, которые уже хорошо изучены и имеют установленные показания для лечения определенных заболеваний. Такого рода испытания проще проводить, и они требуют намного меньших финансовых затрат. Недавно были опубликованы результаты такого испытания. В нем изучалось использование препарата экзенатида у больных болезнью Паркинсона (БП) [12]. Экзенатид широко используется при лечении сахарного диабета 2 типа, а в доклинических исследованиях были продемонстрированы нейропротекторные и нейрорепаративные свойства этого препарата.

Исследователи Института неврологии Лондона провели слепое испытание, чтобы определить влияние приема экзенатида на прогрессирование умеренной БП у 45 пациентов. Больные были случайно распределены для приема стандартной терапии БП плюс подкожных инъекций экзенатида на протяжении 12 мес или только стандартного лечения. Для оценки состояния пациентов использовались различные шкалы и тесты моторных и немоторных симптомов БП через 6 и 12 мес и спустя 2 мес после отмены препарата («период вымывания», 14 мес катамнестического наблюдения).

Экзенатид хорошо переносился, хотя у больных часто наблюдалось снижение массы тела, а у одного пациента отмечалось недостаточное действие дозы леводопы. Слепая оценка указывала на клинически значимое улучшение значений моторных и когнитивных шкал по сравнению с контрольной группой. Таким образом, испытание предоставило предварительные данные, подтверждающие возможное положительное влияние экзенатида на прогрессирование умеренной БП.

Поиск новых средств, которые могли бы модифицировать течение нейродегенеративных заболеваний, является важной задачей. Данное исследование, с одной стороны, показало перспективность использованного подхода, с другой стороны, в нем не была окончательно установлена эффективность экзенатида при БП, но полученные результаты обосновывают необходимость продолжать изучение этого препарата в крупных двойных слепых испытаниях третьей фазы у больных БП.

Открыт подтип нейронов, отвечающих за чувство зуда

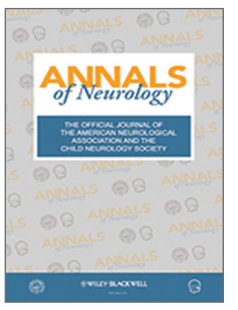
Статья исследователей из Института Хопкинса (г. Балтимор, США) посвящена поиску специфических нейронов, которые связаны с таким симптомом, как зуд. Этот поиск ведется уже на протяжении нескольких десятилетий. Ряд исследований ставили под сомнение существование таких специфических нейронов, указывая, что нейрональные механизмы зуда обусловлены механизмами боли. В своем исследовании американские авторы показали, что генетический подтип нейронов MrgprA3(+) чувствительных спинальных ганглиев исключительно иннервирует эпидермис кожи [13]. Их раздражение вызывает зуд, однако ощущение боли при этом не возникает. Эти нейроны также связаны с ощущением тепла. По мнению авторов статьи, открытие нейронов, отвечающих за ощущение зуда, может пролить свет на некоторые состояния, сопровождающиеся хроническим зудом (например, нейропатического зуда при периферической нейропатии или постинсультной нейропатии), а также открывает новое направление для поиска средств лечения зуда.

Проникая в тайны фибромиалгии

Фибромиалгия – относительно малоизученный клинический синдром, характеризующийся генерализованной мышечной болью. Хотя его патофизиология остается неясной, имеющиеся на сегодняшний день доказательства указывают, что этот синдром обусловлен дисфункцией нервной системы. Немецкие ученые Uceyler N. и соавт. провели исследование с дизайном случай-контроль, цель которого состояла в изучении морфологии и функций мелких нервных волокон у 25 пациентов с синдромом фибромиалгии [14]. Участники прошли всестороннее неврологическое и нейрофизиологическое обследование. Функции мелких нервных волокон изучались путем количественной оценки сенсорной и болевой чувствительности, а плотность внутрикожных мелких нервных волокон и их регенерация – с помощью пункционной биопсии участка кожи в нижней трети бедра. Результаты проведенных тестов сравнивались с таковыми у 10 представителей контрольной группы (здоровые лица или пациенты, страдающие монополярной депрессией без болевого синдрома), соответствовавших по полу и возрасту участникам основной группы. У всех пациентов по результатам обследований была исключена полинейропатия крупных нервных волокон. У больных с синдромом фибромиалгии значимо выше были оценки шкалы нейропатической боли по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Также в группе пациентов отмечалось ухудшение функций мелких нервных волокон с повышением порога чувствительности к теплу и холоду ($p<0,001$). При биопсии кожи у больных обнаруживалось ухудшение регенерации внутрикожных мелких нервных волокон и уменьшение их количества ($p<0,01$). В группе пациентов с синдромом фибромиалгии отмечалось уменьшение немиелинизированных узелков мелких нервных волокон и избыточное количество миелинизированных крупных нервных волокон.

Американские исследователи Albrecht P.J. и соавт. изучали иннервацию кожных артериол и артериовенозных шунтов у больных с фибромиалгией [15]. Исходя из своих предыдущих наблюдений ученые предположили, что васкулярная иннервация может быть важным участком патологических процессов при состояниях хронической боли, на что указывает эффективность применения у таких пациентов ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Исследование включало 24 участницы с фибромиалгией и 18 здоровых женщин в качестве контрольных субъектов. Иннервация кожи изучалась в образцах кожи мизинца размером 3 мм с помощью мультимолекулярной иммуноцитохимической оценки.

В группе пациенток с фибромиалгией было обнаружено значимое увеличение иннервации артериоло-венозных шунтов. Эта чрезмерная иннервация характеризовалась увеличением количества чувствительных вазодилататорных нервных волокон и уменьшением симпатических вазоконстрикторных волокон, а в иннервации артериол не было выявлено изменений. Таким образом, вероятно, чрезмерная сенсорная иннервация артериоловенозных шунтов может быть источником боли при фибромиалгии. Следует отметить, что артериоло-венозные анастомозы играют важную роль в терморегуляции кожи и других скелетно-мышечных тканей при высоких метаболических потребностях. Поэтому нарушения иннервации шунтов могут сопровождаться болью и слабостью при фибромиалгии. Полученные в исследовании данные поддерживают применение при фибромиалгии ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, которые, в частности, могут обеспечивать усиление симпатической иннервации в условиях избыточной чувствительной активации.



В своем исследовании ученые из Университета Барселоны Serra J. и соавт. [16] проверили гипотезу о том, что при фибромиалгии могут быть нарушены функции болевых рецепторов типа С, чем могут объясняться некоторые симптомы у пациентов. Функции этих рецепторов изучались с помощью метода микронейрографии у 30 больных, соответствовавших критериям фибромиалгии, и группы контрольных субъектов. Было выявлено, что нарушения функций болевых рецепторов типа С отмечались у 76,6% пациентов с фибромиалгией, которые проявлялись их спонтанной активацией и замедлением скорости проведения возбуждающих импульсов при механическом раздражении.

Три рассмотренные исследования независимо друг от друга представили патоморфологические и патофизиологические доказательства того, что фибромиалгия характеризуется поражением периферических мелких нервных волокон и обнаруживает ряд сходных проявлений с полинейропатией мелких нервных волокон. Эти данные также объясняют, почему при обоих состояниях, характеризующихся болью, эффективными оказываются одинаковые подходы лечения.

Литература

1. Ciccone A. et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke // N Engl J Med. 2013 Mar 7; 368 (10): 904-13.
2. Broderick J.P. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. 2013 Mar 7; 368 (10): 893-903.
3. Wang Y. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack // N Engl J Med. 2013 Jul 4; 369 (1): 11-9.
4. He J. et al. Effects of Immediate Blood Pressure Reduction on Death and Major Disability in Patients With Acute Ischemic Stroke: The CATIS Randomized Clinical Trial // JAMA. 2013 Nov 17.
5. Anderson C.S. et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage // N Engl J Med. 2013 Jun 20; 368 (25): 2355-65.
6. Armstrong M.J. et al. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2013 May 28; 80 (22): 2065-9.
7. SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial // Lancet. 2013 Aug 10; 382 (9891): 507-15.
8. Chesnut R.M. et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury // N Engl J Med. 2012 Dec 27; 367 (26): 2471-81.
9. Yosef N. et al. Dynamic regulatory network controlling TH17 cell differentiation // Nature. 2013 Apr 25; 496 (7446): 461-8.
10. Ryvlin P. et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study // Lancet Neurol. 2013 Oct; 12 (10): 966-77.
11. Toledo J.B. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre // Brain. 2013 Sep; 136 (Pt 9): 2697-706.
12. Aviles-Olmos I. et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease // J Clin Invest. 2013 Jun 3; 123 (6): 2730-6.
13. Han L. et al. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch // Nat Neurosci. 2013 Feb; 16 (2): 174-82.
14. Uceyler N. et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome // Brain. 2013 Jun; 136 (Pt 6): 1857-67.
15. Albrecht P.J. et al. Excessive peptidergic sensory innervation of cutaneous arteriole-venule shunts (AVS) in the palmar glabrous skin of fibromyalgia patients: implications for widespread deep tissue pain and fatigue // Pain Med. 2013 Jun; 14 (6): 895-915.
16. Serra J. et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia // Ann Neurol. 2013 Nov 16.

Подготовил ***Станислав Костюченко***