

Актуальні клінічні онвлення з болю в суглобах



European
Year Against
Pain

Экспериментальная оценка боли в суставах у людей

Lars Arendt-Nielsen, Prof., Dr.med., PhD

Клинические проявления суставной боли не дают детальной информации о механизмах боли, которые имеют место быть. Эта информация необходима для патогенетического лечения и разработки новых подходов к терапии. Был разработан ряд количественных, механизм-ориентированных техник для оценки боли в суставах у людей, который нашел своё применение у пациентов с суставной болью, в частности при остеоартрите.

Хроническая суставная боль манифестирует поразному, а данные радиологических методов исследования не показывают прочных связей между морфологическими изменениями сустава и манифестациями болевого синдрома. Очевидно, имеют место другие механизмы, такие как сенситизация, которые вовлечены в усиление ноцицептивного потока от поврежденной структуры сустава. Это приводит к появлению большего болевого ощущения, чем можно предполагать, основываясь только на радиологических данных.

В последние годы было предложено множество инструментов для количественной, механизм-ориентированной оценки боли у людей. Одним из них является количественное сенсорное тестирование — КСТ (Quantitative Sensory Testing, QST), которое дало возможность разделить пациентов по профилям и получить более глубокое понимание механизмов, вовлеченных в формирование болевого ощущения. Из-за того, что при суставной боли имеют место сложные взаимосвязи между разными механизмами важно иметь инструменты для профилирования таких пациентов. Это является основой для разработки новых лекарств и индивидуализированных хирургических и нехирургических лечебных стратегий.

Психофизический ответ (порог боли или оценка боли) может быть вызван как болевым, так и не болевым стимулом (например, при применении альгометра), что может определять степень сенситизации у пациентов с суставной болью по сравнению с группой контроля (здоровые пациенты).

Оценка боли должна быть многомерной и, предпочтительно, должна включать экспериментальное количественное определение восприятия разных стимулов: механических (например, при нажатии), химических (например, при ишемии), электрических (например, при электрической стимуляции) и других. Это позволит оценить разные механизмы боли — пороги боли и толерантности, стимул-зависимое функционирование, временную и пространственную суммацию, кондиционально обусловленную модуляцию боли. Оценка боли с использованием ручного альгометра является наиболее часто применяемым методом для оценки периапартулярной болезненности при суставной боли. Обычно в клинической практике не применяется оценка внутрисуставных болевых реакций, например, в ответ на электрическую стимуляцию или артроскопическую локализованную прессию. Таким образом, техники количественной оценки боли преимущественно исследуют вторичные реакции на суставную ноцицепцию (состояние связок и мышц).

Повышенная чувствительность к боли или сниженные болевые пороги, определенные локально на периапартулярных структурах (связки, мышцы, сухожилия) могут отражать периферическую и центральную сенситизацию, тогда как повышенная чувствительность к боли вдалеке от пораженного сустава может отражать более распространенную общую сенситизацию.

Если локализованное механическое давление повторяется (например, трейн из пяти стимулов с интервалом 2 секунды между каждым), то интенсивность боли будет постепенно повышаться в пределах этого трейна. Этот феномен носит название временной суммации. Центральная суммация — косвенный индикатор центральных интегративных механизмов. У пациентов с хронической суставной болью эти механизмы дезрегулированы, что приводит к усилению временной суммации. Повторяющиеся стимулы могут быть применены к периапартулярным структурам вокруг болезненного сустава или к неповрежденным экстраосстеогенным локациям (генерализованное усиление центральной интеграции). Усиленная временная суммация может быть подавлена в эксперименте при применении антагонистов NMDA-рецепторов, что трудно достигается при применении других препаратов.

Важным фактором распространения боли и феномена гипералгезии являются системы нисходящего контроля боли. Снижение потенциала нисходящих ингибирующих систем или увеличение потенциала нисходящих потенцирующих систем приводит к возникновению феномена генерализованной распространенной гипералгезии. Баланс между нисходящими ингибирующими и потенцирующими системами может быть экспериментально измерен в эксперименте у пациентов с хронической суставной болью и обычно смещен в сторону потенцирующих систем. Было высказано предположение, что этот баланс может быть восстановлен при применении, например, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина.

В заключение можно сказать, что многие пациенты с хронической болью в суставах имеют признаки и симптомы локальной и генерализованной сенситизации. Механические инструменты могут использоваться для оценки разных механизмов хронической суставной боли у людей, что может пролить свет на понимание некоторых особенностей, которые вызывают боль. Особенно важно субгруппирование и стратификация пациентов со специфической суставной болью, что требует более индивидуального терапевтического подхода.

В целом, уровень усиления ответов на экспериментальную стимуляцию боли и истощение специфических механизмов подавления боли связан с интенсивностью и длительностью боли в суставах.

Литература

1. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK, Eskehave TN, Graven-Nielsen T, Hoeck HC, Simonsen O. A mechanism-based pain sensitivity index to characterize knee osteoarthritis patients with different disease stages and pain levels. *Eur J Pain*. 2014 Dec 29. [Epub ahead of print].

2. Arendt-Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, Petersen KK, Graven-Nielsen T, Hoeck HC, Simonsen O, Siebuhr AS, Karsdal M, Bay-Jensen AC. Association between experimental pain biomarkers and serologic markers in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(12):3317-26.
3. Egsgaard LL, Eskehave TN, Bay-Jensen AC, Hoeck HC, Arendt-Nielsen L. Identifying specific profiles in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis based on serological biochemical and mechanistic pain biomarkers: a diagnostic approach based on cluster analysis. *Pain.* 2015;156(1):96-107.
4. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization. *Arthritis Rheum* 2013;65(2):363-372.
5. Fingleton C, Smart K, Moloney N, Fullen BM, Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Jul;23(7):1043-1056.].
6. Lluch E, Torres R, Nijs J, Van OJ. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. *Eur J Pain* 2014;18(10):1367-1375.
7. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(10):1075-1085.
8. Wajed J, Ejindu V, Heron C, Hermansson M, Kiely P, Sofat N. Quantitative sensory testing in painful hand osteoarthritis demonstrates features of peripheral sensitisation. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:703138.
9. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Somatosensory abnormalities in knee OA. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):535-43.
10. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Test-retest reliability of Quantitative Sensory Testing in knee osteoarthritis and healthy participants. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(6):655-8.

Лечение людей с болью в суставах

Боль в суставах затрагивает миллионы людей по всему миру. Существует много различных типов боли в суставах: боль, связанная с остеоартритом, боль после травматического повреждения, боль после хирургического вмешательства на суставах, боль, обусловленная воспалительными заболеваниями суставов, такими как ревматоидный артрит и псориатический артрит, а также боль, связанная с отложением кристаллов в суставах, в частности, при подагре или хондрокальцинозе.

В зависимости от индивидуальных особенностей боль может ощущаться в суставе или в окружающих его мышцах. Боль может быть разлитой или постоянной, в зависимости от причины, может возникать в покое, либо после движения. Несмотря на широкий диапазон заболеваний и симптомов, при разных типах суставной боли могут наблюдаться сходные механизмы, клинические проявления и потенциальные способы лечения.

Почему боль в суставах?

При разработке кампании «Всемирный год по борьбе с болью в суставах», рабочая группа IASP (Международная ассоциация по изучению боли) выделила несколько важных проблем:

1. Лечение боли в суставах часто не является адекватным.
2. Боль в суставах связана с потерей работоспособности, поэтому лечение должно быть нацелено не только на облегчение боли, но и на улучшение повседневной деятельности и работоспособности.
3. Лекарственные препараты иногда являются небезопасными; реабилитация и физиотерапия являются необходимой частью лечения.
4. Менеджмент хронической боли в суставах возможен, но пациенты нередко продолжают страдать.
5. Боль в суставах у отдельного лица часто практически не связана с тем, как выглядит сустав на рентгенограмме или снимках, полученных при других видах исследований. Данный факт делает боль в суставах особенно сложной для понимания. Даже когда выявлен источник боли в суставах, он может не в полной мере объяснить тяжесть боли.

В дополнение к страданию и дискомфорту, связанным с болью в суставах, проблема может требовать значительных финансовых и нематериальных затрат. К ним отно-

сятся значительные расходы на медицинскую помощь, потеря рабочих дней, а также снижение качества работы, производительности труда, а также ухудшения в личной жизни. Стареющее население, сидячий образ жизни и увеличивающаяся склонность к ожирению говорят о том, что проблема боли в суставах, вероятно, продолжит нарастать по всему миру.

Многие люди, страдающие остеоартритом, живут с болью годами. Данный информационный бюллетень объясняет, что такое боль и как мозг ее воспринимает. В нем также описаны некоторые распространенные заболевания, которые могут обусловить боль в суставах и вокруг них, а также различные методы, которые могут помочь людям контролировать продолжительную (хроническую) боль.

Что такое боль?

Боль является защитным механизмом, который предупреждает мозг в случае возникновения повреждения. Но боль является не просто ощущением, это еще и личное переживание. Боль может влиять на эмоциональное состояние, заставляя нас чувствовать себя расстроенными или подавленными. Боль может продолжаться, когда повреждение, казалось бы, исчезло. Данное проявление является особенностью некоторых хронических болевых синдромов.

Боль может быть обусловлена физическим повреждением или поражением тканей организма, химическими веществами, образующимися при воспалении, поражении нервов или их окончаний. Наиболее частыми причинами хронической боли в суставах являются остеоартрит, ревматоидный артрит, спондилоартрит и псориатический артрит, системные заболевания и заболевания, сопровождающиеся отложением кристаллов, также известные как хондрокальциноз и псевдоподагра.

Тяжесть боли может быть обусловлена рядом факторов. Например, степень, с которой некоторые лица концентрируются на боли; способность наслаждаться различными видами деятельности, которые могут отвлечь от боли и сделать ее более управляемой; чувства подавленности, тревоги или депрессии, которые могут ухудшить боль; а также лекарственные препараты, которые могут оказывать прямое химическое воздействие на мозг, снижая болевое ощущение.

Как лечить боль в суставах?

Для облегчения управления болью имеется ряд подходов, включающих различные виды фармакологического лечения, физиотерапию и упражнения:

- обезболивающие препараты, варьирующие от парацетамола до кодеина и, только в некоторых случаях, до более сильных вариантов, таких как оксикодон, морфин с замедленным высвобождением или пластыри, содержащие фентанил или бупренорфин;
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и коксибы, которые являются обезболивающими и обладают противовоспалительным действием;
- кортикостероиды, часто сокращенно называемые стероидами, назначаются чаще всего в виде инъекций;
- лекарственные препараты для облегчения боли невропатического происхождения и хронических болевых синдромов;
- трициклические антидепрессанты (например, amitриптилин или долулептин), которые улучшают сон и помогают мозгу контролировать ощущения от верхней части туловища и конечностей;
- габапентин, карбамазепин и прегабалин помогают контролировать некоторые типы боли, особенно когда имеется нервное повреждение;
- чрезкожная электронейро стимуляция (ЧЭНС) может способствовать облегчению боли, хотя доказательство ее эффективности неоднозначно (прибор для ЧЭНС представляет собой небольшое электронное устройство, которое посылает импульсы к нервным окончаниям через электроды, помещенные на кожу. ЧЭНС обуславливает чувство покалывания и, предположительно, изменяет болевые сигналы, посылаемые к мозгу);
- другие виды лечения, способствующие облегчению боли, включают применение электрической грелки или бутылки с теплой водой, а также таких технологий, как ультразвук, лазер- или интерференционную терапию;
- во всех случаях, индивидуально подобранные программы упражнений являются необходимыми и

способствуют восстановлению силы и работоспособности;

- в некоторых случаях может быть эффективно хирургическое лечение, но всегда необходимо обсудить данный вариант с врачами в свете интенсивности боли пациента и степени его нетрудоспособности.

К сожалению, у некоторых людей боль имеет место долгое время и в полной мере не отвечает на лекарственные препараты или физиотерапевтические методы лечения, а также не может быть излечена хирургическим путем. В подобных случаях стоит подумать об изменении образа жизни, в частности, научиться разумно отдыхать (но не бросать все упражнения), избегая определенных видов деятельности, спрашивая о помощи или используя технические устройства и домашние приспособления. Врач, физиотерапевт, социальный работник или профпатолог могут предложить помощь специалистов и дать совет относительно данных изменений образа жизни.

У немногочисленной группы людей боль может быть сильной и приводить к потере трудоспособности. В таких случаях может образовываться замкнутый круг: боль, тревожность, депрессия и ухудшение физической формы. Лица, у которых наблюдается подобное состояние, должны быть направлены в клинику лечения боли с целью изучения новых путей ее облегчения.

Литература

1. Этот информационный листок был подготовлен при участии Фонда по исследованию артрита, Великобритания, и основан на его информационном листке для пациента «Самопомощь и повседневная деятельность: Боль и артрит» Особую благодарность выражаем Дэвиду Уолшу, Кэмул Баррет и Белинде Цодсуорт. (David A. Walsh, Carmel Barrett, and Belinda Wadsworth.) www.arthritisresearchuk.org/arthritis-information/arthritis-and-daily-life/pain-and-arthritis/pain-and-arthritis.aspx
2. Жизнь с продолжительной болью, www.arthritisresearchuk.org/arthritis-information/arthritis-and-daily-life/pain-and-arthritis/pain-report.aspx

Биохимические маркеры распада хрящевой и костной ткани, ремоделирования костной ткани и воспаления в суставе

Д-р Карин Луати (Karine Louati, MD) и к.м.н., д-р **Фрэнсис Беренбаум** (Francis Berenbaum, MD, PhD)

Сустав состоит из трех основных компонентов: кости, суставного хряща и синовиальной оболочки. При ревматических заболеваниях, таких как остеоартроз или ревматоидный артрит, могут быть повреждены все три компонента. Остеоартроз — это заболевание всего сустава, которое характеризуется образованием остеофитов, субхондральным склерозом, разрушением суставного хряща и изменениями в синовиальной оболочке (воспаление, пролиферация и утолщение синовиальной оболочки).

Цитокины, ферменты и компоненты внеклеточного матрикса, в частности прекурсоры или продукты распада коллагена и протеогликана, являются потенциальными

биохимическими маркерами данных тканей, доступными для исследовательских целей. Их концентрации связаны с тканевым метаболизмом и могут быть измерены в крови, моче или синовиальной жидкости. В клинической практике маркеры воспаления обычно рассматриваются как в значительной степени коррелирующие с наличием синовиита. Маркеры распада хрящевой ткани характеризуются наличием связи (от умеренной до сильной) с клиническими и радиологическими признаками остеоартроза, а маркеры костного метаболизма являются менее показательными при заболеваниях суставов, чем при остеопорозе, вероятно, вследствие размера костного компонента [1-3].

Хрящевая ткань

Хрящевая ткань характеризуется отсутствием сосудов и состоит из хондроцитов и внеклеточного матрикса (ВКМ). Матрикс состоит, в основном, из коллагена (главным образом, коллагена 2 типа), небольших количеств неколлагеновых белков (агрекан, белок с высоким молекулярным весом и олигомерный матриксный белок хряща (COMP)). Данный состав четко регулируется хондроцитами в ответ на изменение в их химической и механической среде. Обновление хрящевой ткани поддерживается за счет баланса между катаболическими и анаболическими процессами, за исключением патологического состояния, при котором разрушение преобладает над образованием, приводя к потере хрящевого матрикса.

Некоторые маркеры из хрящевого матрикса могут быть измерены количественно: иммуноферментный анализ для секретируемых маркеров, полимеразная цепная реакция (ПЦР) для экспрессии ДНК [4]

Компоненты ВКМ:

- повышение содержания коллагена 2 типа в сыворотке и в моче, аминок-терминального пропептида проколлагена 2а типа (PIIANP) в сыворотке при синтезе хряща;
- С-телопептида коллагена 2 типа (CTX-II) в моче, N-терминального пропептида коллагена 2 типа (PIINP), олигомерного матриксного белка хряща (COMP), связывающего белка в сыворотке и фрагментов агрекана при разрушении хряща.

Ферменты, разрушающие матрикс:

- протеолитические ферменты: металлопротеиназы (MMP), в частности, MMP-3, MMP-9 и MMP-13;
- агреканы, в частности дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондин-подобными фрагментами (ADAMTS): ADAMTS-4 или ADAMTS-5.

Костная ткань

Костная ткань — ткань, состоящая, главным образом, из остеобластов (клеток, формирующих кость), остеокластов (клеток, разрушающих кость) и резидентных клеток, называемых остеоцитами. Эти клетки встроены в минерализованный органический матрикс, состоящий из коллагена (в основном, коллагена 1 типа), протеогликанов, в частности, гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, а также неорганических компонентов, таких как гидроксипатит. Ремоделирование костной ткани происходит постоянно при наличии баланса между образованием и распадом. Костная ткань, контактирующая с хрящом (субхондральная костная ткань), повреждается при остеоартрозе, обнаруживая склероз субхондральной кости и остеопиты.

- Маркерами образования кости являются остеокальцин в сыворотке, костная щелочная фосфатаза в сыворотке и пропептиды коллагена 1 типа (N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (PINP) и C-терминальный

пропептид проколлагена 1 типа (PICP)).

- Маркерами разрушения являются, преимущественно, различные фрагменты коллагена 1 типа (CTX-1) в моче и сыворотке, N-телопептида коллагена 1 типа (NTX-1) и C-терминального пропептида проколлагена 1 типа (ICTP) [3].

Воспаление

Синовит является распространенным признаком остеоартроза. Он представляет собой пролиферацию синовиоцитов и гипертрофию ткани. Синовиоциты высвобождают медиаторы воспаления и ферменты, разрушающие матрикс, в полость сустава. Их активация вторична по отношению к медиаторам воспаления и молекулам матрикса хряща, после которых в синовиальной ткани запускается прогрессивная дегенерация сустава по принципу обратной связи [1].

Биохимические маркеры воспаления:

- Белки острой фазы: сывороточный C-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ).
- Медиаторы воспаления: фермент биосинтеза простаноидов циклооксигеназа (ЦОГ), простагландин E2 (PGE2), PGD2, PGF2a, тромбоспонин и PGI2 [2].
- Циркуляция локальных цитокинов: интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, IL-17, IL-18, фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и хемокины, в частности, хемокины CC (CCL5) и IL-8 [5].
- Оксид азота [6].
- Продукты распада синовиальной оболочки: гиалуронан или гиалуроновая кислота (ГК).

Несмотря на то, что в качестве потенциальных ранних диагностических и/или прогностических инструментов при артрите были перечислены разнообразные биомаркеры тканей суставов, их использование в клинической практике в настоящее время остается затруднительным, и большинство из них предназначено только для применения в исследовательских целях.

Литература:

1. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015
2. Lee AS, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, van Wijnen AJ, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene* 2013;527:440-7.
3. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377:2115-26.
4. Bay-Jensen AC, Sondergaard BC, Christiansen C, Karsdal MA, Madsen SH, Qvist P. Biochemical markers of joint tissue turnover. *Assay Drug Dev Technol* 2010;8:118-24.
5. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:22-30.
6. Goldring MB, Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. *Clin Orthop Relat Res* 2004;S37-46.

Исследование боли при остеоартрите на животных моделях

к.м.н., бакалавр ест. наук **Виктория Чепмен** (Victoria Chapman, BSc, PhD)

Животные модели открывают доступ к исследованию механизмов, лежащих в основе боли при остеоартрозе (ОА) и помогают разработать новые методы лечения. Однако, модели ОА широко разрабатывались с целью отражению структурной патологии и были одобрены недавно, поскольку модели по изучению боли при ОА человека были подробно изучены. Различия между моделями боли при ОА могут отражать различия в болевых ощущениях между отдельными пациентами, страдающими ОА.

У животных ОА развивается самопроизвольно, например, у морских свинок линии Данкин-Хартли, у мышей линии STR/ort, у собак, лошадей. Однако, прогрессирование развития может быть непредсказуемым или могут отсутствовать соответствующие контрольные особи. Хирургические модели (например, рассечение мениска и/или крестообразной связки или дестабилизация сустава) и химические модели (например, внутрисуставная инъекция моноиодоацетата натрия) ОА были разработаны для исследования механизмов, лежащих в основе патогенеза ОА и боли. На поздних стадиях эти модели отображали характеристики подтвержденного ОА у людей (остеофиты, повреждение хряща, ремоделирование субхондральной кости, болевое поведение), хотя ранние стадии патогенеза у моделей и человека могут отличаться.

ОА — хроническое заболевание, следовательно, модели острой воспалительной боли (например, после внутрисуставной или внутрисуставной инъекции каррагинана) имеют ограниченную научно-практическую значимость для человеческого ОА. Модели хронического воспаления суставов, моноуставная (например, после внутрисуставной инъекции у животных, сенситизированных полным адьювантом Фрейда (CFA) или метилированным альбумином бычьей сыворотки) или полиуставная форма артрита (например, системная FCA-модель или модель коллаген-индуцированного артрита), также использовались для изучения механизмов, лежащих в основе боли в суставах, и могли иметь значимость в отношении проблем боли при ОА.

На мышинных и крысиных моделях ОА колена обнаруживается асимметрия, обусловленная весовой нагрузкой на ногу и схожая со склонностью пациентов избегать переноса веса на пораженное остеоартрозом колено. Кроме того, на данных моделях обнаруживается снижение порога отдергивания задней лапы на точечную механическую стимуляцию, напоминающее сниженные болевые пороги при механическом раздражении, которые наблюдались на расстоянии от пораженного артритом сустава у людей с ОА колена.

Другие поведенческие конечные точки, включая снижение силы сжатия в задней лапе, изменения врожденного поведения (в частности, рытье норы) и вокализация при непосредственном давлении или вращении, применяемом к пораженному артритом суставу, интерпретировались как указывающие на боль в данных моделях у крыс. Болевое поведение, связанное с наличием артрита у собак и других крупных животных, оценивалось в значительной степени, при анализе походки, хотя количественное сенсорное тестирование у этих животных используется все больше и больше. Несмотря на то, что изменения в поведенческих ответах интерпретировались как указывающие на боль при ОА, необ-

ходимо помнить, что некоторые из данных видов поведения, в частности, изменение походки, может быть обусловлено другими факторами, такими как нестабильность сустава и изменения проприоцептивности.

Модели боли при ОА на животных использовались для изучения функциональных, клеточных и биохимических изменений в проводящих путях болевой чувствительности от сустава к мозгу. В этих моделях боли при ОА обнаруживается как периферическая, так и центральная сенситизация, согласно электрофизиологическим данным. Воспаление в суставе, запущенное увеличением провоспалительных медиаторов, в частности, цитокинов и факторов роста, способствует сенситизации чувствительных афферентных нейронов и увеличению ноцицептивного сигнала от сустава. Изменения экспрессии генов в телах клеток чувствительных волокон, изменения высвобождения нейромодуляторов и нейроиммунные взаимодействия с микроглией и астроцитами в спинном мозге связаны с болевым поведением при ОА. Модели боли при ОА в настоящее время используются для исследования вклада нисходящего усиления и подавления при регулировании возбудимости спинного мозга, связанной с ОА.

Научно-практическая значимость моделей ОА на животных и разработка новых анальгетиков для последующего использования у человека остается на утверждениях. Демонстрация того, что анальгетики, показывающие эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ОА, также уменьшают болевое поведение на моделях ОА у животных, поддерживает использование данных моделей. Более того, новые стратегии обезболивания имеются в клинической разработке, в частности, блокирование фактора роста нерва, уменьшение болевого поведения в исследованиях на животных. Однако, научно-практическая значимость остается ограниченной, и некоторые лекарственные препараты проявляют воздействие в исследованиях на животных, но не обладают эффектом значительного облегчения боли у человека. Дальнейшее совершенствование животных моделей и их оценка, также как и более глубокое понимание того, модель подгруппы с каким клиническим фенотипом ОА будет создана с помощью животных, улучшит их научно-практическое использование в будущем.

Литература:

1. Malfait AM, Little CB, McDougall JJ (2013) A commentary on modelling osteoarthritis pain in small animals. *Osteoarthritis Cartilage* 21(9):1316-26. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.003.
2. Sagar DR, Suokas AK, Kelly S, Walsh DA and Chapman V. (2014) Mechanisms of Nociception in Models of Osteoarthritic Pain. In *Musculoskeletal Pain: Basic Mechanisms and Implications* Edited by Thomas Graven-Nielsen and Lars Arendt-Nielsen. 2014 IASP Press, Washington D.C.
3. Suokas AK, Sagar DR, Mapp PI, Chapman V, Walsh DA. (2014)
4. Design, study quality and evidence of analgesic efficacy in studies of drugs in models of OA pain: a systematic review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 22(9):1207-23. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.015.

Оценка боли в суставах и функции суставов в клинике

Магистр ест. наук, член Королевской коллегии терапевтов Канады, д-р **Джиллиан Хоукер** (Gillian Hawker, MD, MSc, FRCPC)

Опросники, заполняемые пациентом (PRO), и показатели работоспособности используются для оценки боли и функции при остеоартрозе (ОА) тазобедренного и коленного суставов в клинической практике. PRO оценивают перспективу пациента, а показатели работоспособности оценивают действия, такие как ходьба или другие стандартизованные движения в контролируемых условиях. Стандартизованная оценка исхода пациента позволяет врачам изменять успех или его отсутствие при диагностике и лечении, которые получают пациенты с ОА.

Боль в суставах, чаще, в тазобедренных и коленных, является преобладающей жалобой людей, живущих с ОА. Боль побуждает пациентов обращаться за медицинской помощью. Так, в частности, исследования показывают, что люди с ОА бедренного и коленного суставов больше всего страдают от интенсивности, качества (ноющая, жгучая, кинжальная) и предсказуемости боли в суставах, а также ее воздействия на физическую функцию, сон, утомляемость и настроение. Утвержденные и надежные PRO и показатели работоспособности доступны для оценки данных аспектов болевых ощущений.

Опросник по общей боли, в частности, цифровая шкала интенсивности боли (NRS) пригодны для оценки интенсивности боли при ОА в клинической практике. Однако, накопленные данные позволяют предположить, что центральная сенситизация может усиливать боль в подгруппе людей с ОА и придавать особенности нейропатической боли (НеБ). Таким образом, в условиях хронического болевого ОА измерение качества боли также может быть полезно. К двум таким измерениям относятся комплексный опросник выраженности боли по Мак-Гиллу, который оценивает сенсорную, эмоциональную и эвалюативную составляющие боли а также её интенсивность у взрослых с хронической болью; опросник по боли painDETECT (PD-Q), который был разработан для скрининга НеБ и дискриминации НеБ от ноцицептивной у людей с хронической болью в нижней части спины.

Среди ОА-специфических инструментов измерения боли наиболее широко используется шкала боли «Индекс выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера» (Western Ontario McMaster Universities OA Index (WOMAC)). С ее помощью производят оценку тяжести боли при ОА тазобедренного или коленного суставов во время выполнения пяти видов деятельности — в положении стоя, при ходьбе, при подъеме по лестнице, в покое и ночью. Для оценки боли при ОА вне зависимости от влияния на физическую функцию был разработан комплексный инструмент для измерения постоянной и преходящей боли при ОА — ИСОАР (тазобедренный и коленный суставы). С помощью ИСОАР оценивают болевые ощущения при ОА, включая интенсивность и частоту боли, влияние на настроение, сон и качество жизни. ИСОАР предназначен для использования наряду с измерением физической функции.

Шкала измерения физической функции WOMAC наиболее широко использовалась для оценки функциональных ограничений в тазобедренном и коленном

суставах. Однако, при ее использовании возможна недооценка функционального ограничения у высокоактивных молодых лиц. В связи с этим были разработаны шкала оценки ограничения функций тазобедренного сустава и исхода остеоартроза (Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score, HOOS), а также шкала оценки повреждения коленного сустава и исхода остеоартроза (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS). В дополнение к пунктам физической активности WOMAC (подшкала повседневной активности), HOOS и KOOS включают подшкалу функции повышенной потребности, спортивных занятий и активного отдыха (подшкала спортивных занятий и активного отдыха). Подшкалы физической функции HOOS и KOOS также применяются в качестве быстрых средств измерения.

Лимит PRO для оценки ограничений активности заключается в том, что они основаны на оценке пациентом его работоспособности. Когда индивид больше не вовлечен в какой-либо вид деятельности, вне зависимости от причины, самостоятельно указанная способность выполнять данный вид деятельности может быть пере- или недооценена. В связи с этим также может быть полезен инструмент по оценке качества исполнения. В отношении ОА тазобедренного и коленного суставов наиболее часто используются тест на время прохождения расстояния 50 футов (или другая дистанция), тест вставания со стула на время и тест «Встань и иди» (TUG). С помощью теста вставания со стула на время проводится оценка силы нижних конечностей как индикатора функционального состояния, а также проводится его оценка на надежность и достоверность. С помощью теста TUG проводится оценка базовых навыков подвижности; он был валидизирован для использования у пациента с ОА тазобедренного и коленного суставов, ожидающих хирургической замены сустава.

Литература:

1. Hawker GA, Davis AM. Chapter 176 - Assessment of the patient with osteoarthritis and measurement of outcomes. In: Rheumatology 5th edition; Hochberg, Silman, Smolen, Weinblatt, Weisman (eds). Roseville: Mosby Elsevier, 2010.
2. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(Suppl 11):S240-52.
3. Hawker G, Davis A. Chapter 8 - Monitoring patient outcomes. In: OARSI Primer on Osteoarthritis; Henrotin Y, Hunter D, Kawaguchi H (eds). Online publication: 3 September 2011 (<http://primer.oarsi.org/content/chapter-8-monitoring-patient-outcomes>)
4. Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, Suarez-Almazor M, Gooberman-Hill R. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis – an OARSI/OMERACT initiative. Osteoarthritis Cartilage 2008;16(4):415-22.
5. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. Osteoarthritis Cartilage 2011;19(6):647-54.
6. Stratford PW, Kennedy DM, Woodhouse LJ. Performance measures provide assessments of pain and function in people with advanced osteoarthritis of the hip or knee. Phys Ther 2006;86(11):1489-96.

Физическая активность, спорт и боль в суставах

к.м.н, **Ив Генротин** (Yves Henrotin, PT, MT, PhD)

Остеoarтроз (ОА) — сложное заболевание суставов, приводящее к значительному ограничению жизнедеятельности у пожилых людей. Это ограничение жизнедеятельности обуславливает боль при движении и потерю функции сустава. При некоторых субфенотипах заболевания ОА боль при механическом воздействии может быть связана с воспалительной и/или нейропатической болью [1]. В настоящее время общепринято, что ОА — это больше, чем просто заболевание суставов. ОА связан с ожирением, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. Связующими звеньями между данными состояниями являются системные медиаторы, т.е. адипокины, миокины, цитокины, которые высвобождаются в кровотоке тканями суставов, а также мышечной и жировой тканью [3].

ОА — это больше, чем заболевание хрящевой ткани.

Боль при остеоартрозе обычно объяснялась структурным повреждением сустава или суставов. При ОА хрящевая ткань неуклонно разрушается и подвергается структурным изменениям, таким как приобретение волокнистой структуры, образование борозд и эрозия. Данное разрушение хрящевой ткани приводит к высвобождению в полость сустава продуктов распада — остеохондральных фрагментов и микрокристаллов, которые запускают воспаление синовиальной оболочки [4]. Воспаленная синовиальная оболочка непосредственно связана с хондроллизом и воспалительной болью.

В дальнейшем исчезновение хрящевой ткани связано с изменениями субхондральной кости, т.е. костным склерозом и микротрещинами, которые усиливают механическую боль. Однако, несоответствие между тяжестью структурных повреждений и тяжестью симптомов подразумевает, что факторы, отличные от таковых ведущих к патологии сустава, способствуют усилению боли. Периферическая и центральная сенситизация свидетельствуют в пользу наличия двух основных механизмов, которые способствуют усилению боли при ОА. Периферические ноцицепторы могут быть сенситизированы, например, воспаленной синовиальной оболочкой и поврежденной субхондральной костью. Продолжительный и интенсивный ноцицептивный входящий сигнал от коленного сустава, пораженного ОА, может запустить центральную сенситизацию, а также последующее изменение центральных нейронов, передающих боль, и может быть связано с нейропатической болью [1].

Современное лечение ОА является определяющим.

Лечение ОА представляет проблему для научного общества. Недавно были описаны различные фенотипы ОА, включая ОА, связанный с ожирением, механически индуцированный ОА и ОА, связанный с возрастом. Это свидетельствует о том, что лечение ОА должно быть стратифицировано и специализировано по отношению к соответствующему фенотипу. Ключевой задачей будет идентификация фенотипов для отдельных видов лечения.

До настоящего времени лечение ОА было, в основном, симптоматическим, т.е. направленным на уменьшение боли и улучшение функции сустава, которая основана на сочетании нефармакологического и фармакологического подходов. Несмотря на значимость данного вида лечения, контроль симптомов не является единственной целью, которую необходимо достичь у пациентов с ОА. В действительности, идеальное лечение ОА должно сохранять структуру суставов, с учетом безопасности, и улучшать качество жизни пациентов.

Недавно Международное общество по изучению артрита (OARSI) опубликовало руководства по нехирургическому лечению ОА коленного сустава [5]. Новизна данных руководств состоит в том, что они содержат отдельные рекомендации для каждого из четырех клинических субфенотипов: ОА только коленного сустава без сопутствующих заболеваний; ОА только коленного сустава с сопутствующими заболеваниями; полисуставной ОА без сопутствующих заболеваний и полисуставной ОА с сопутствующими заболеваниями. Ключевые виды лечения, которые подходят всем индивидам, включают наземные физические упражнения, управление весом, силовые упражнения, водные упражнения, самоконтроль и обручение.

Литература:

1. Fingleton, C., et al., Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015.
2. Hu, Y., et al., [Non-fusion expression and purification of cowpea trypsin inhibitor]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2012. 41(3): p. 374-8, 384.
3. Berenbaum, F., F. Eymard, and X. Houard, Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol*, 2013. 25(1): p. 114-8.
4. Henrotin, Y., C. Lambert, and P. Richette, Importance of synovitis in osteoarthritis: evidence for the use of glycosaminoglycans against synovial inflammation. *Semin Arthritis Rheum*, 2014. 43(5): p. 579-87.
5. McAlindon, T.E., et al., OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014. 22(3): p. 363-88.

Предрасположенность и другие важные факторы, играющие роль в возникновении боли в суставах

Магистр мед. наук, д-р **Грэм Джонс** (Graeme Jones, MBBS (Hons), MMedSc, MD, FRACP, FAFPHM)

Распространенность артрита в общей популяции значительна; идентифицировано более чем 150 типов заболеваний. Из них остеоартроз и ревматоидный артрит являются наиболее распространенными, но имеется много других типов, в частности, спондилоартропатия, подагра и псориатический артрит. Боль является основной причиной обращения людей за медицинской помощью. Наблюдается сильная корреляция боли с качеством жизни и воздействие на повседневную активность. Лечение артрита все еще не является адекватным; существует значительный пробел между положительными эффектами имеющихся видов лечения и ожиданиями пациентов.

Боль, связанная с суставами, присутствует, у более чем половины населения в возрасте старше 50 лет, но состояние не является редким даже в детском возрасте. Относительно немного известно о данной боли, так как исследования ограничивались более распространенными формами артрита. При ревматоидном артрите (имеется приблизительно у 1% населения) боль преимущественно связана с воспалением в суставах, обусловленным определенными химическими мессенджерами, такими как ФНО-альфа, интерлейкин-6 и интерлейкин-1. Много эффективных видов лечения успешно справляются с данным воспалением. Кроме того, ревматоидный артрит может обостряться при воздействии психологических факторов, в частности, депрессии и тревожности; их лечение также может облегчить боль.

При остеоартрозе (имеется приблизительно у 10% населения) боль гораздо менее изучена и, как результат, лечение значительно менее эффективно. Наблюдается слабая корреляция между данными рентгеновских снимков и болью. В течение многих лет это заставляло людей думать, что боль и структурное изменение были в значительной степени отдельными событиями. Однако, в последнее десятилетие стало очевидно, что рентгенографические данные не являются хорошим средством измерения здоровья суставов. Больше высокопроизводительные способы воспроизведения изображения, в частности, МРТ-исследование, предоставляют значительно более четкое изображение области появления боли при остеоартрозе. Боль появляется внутри сустава, вокруг сустава или является следствием воздействия других факторов, но все они в конечном итоге через много лет могут привести к одному и тому же изображению на рентгенограмме.

Если заглянуть внутрь сустава, можно определить специфические патологические процессы, связанные с болью. К ним относятся повреждения костного мозга, дефекты хрящевой ткани, разрывы мениска, выпот/синовит (признаки воспаления), возможно, остеофиты и патологические процессы в жировом теле надколенника. Все они независимо связаны с болью; это говорит о том, что лечение каждого изменения должно способствовать облегчению боли, но подобное исследование исследование вряд ли проводилось.

Факторы, действующие вблизи сустава, включают мышечную силу и смещение. Имеются исключительные до-

казательство, что укрепление мышечной силы или фитнес приводят к облегчению боли, но точно не известно, приводит ли это к дальнейшему повреждению сустава. Смещение является фактором риска ухудшения остеоартроза, но оно прочно связано с повреждениями костного мозга и может не быть независимо связано с болью.

К другим факторам относится ожирение (которое имеет самую сильную корреляцию с болью и может привести к возникновению боли в анатомически нормальном суставе), низкий уровень системного воспаления, низкие уровни витамина D (<25 нмоль/л), депрессия, тревожность, генетические факторы (в основном связаны с обработкой болевого сигнала и, возможно, центральной болью) и изменениями погодных условий. Имеется множество доказательных руководств, содержащих информацию о боли при остеоартрозе, но в целом лечение при остеоартрозе оказывает незначительный лечебный эффект. Причиной этому может являться отсутствие персонализированного лечения индивидуальной проблемы. Было бы целесообразно лечить изменения в костной ткани препаратами, воздействующими на нее, или лиц с избыточным весом лечить с помощью программ потери веса, но подобные программы, несмотря на их продвижение, находятся в зачаточном состоянии. Также было бы целесообразно лечить боль ранее в процессе теперь, когда мы можем установить ее причину на ранней стадии. Многие исследования, посвященные оценке блокады механизмов, вовлеченных в передачу болевых импульсов, также показали многообещающие результаты. Несмотря на это, все еще остается неудовлетворенная потребность в лечении боли, связанной с артритом, которая заслуживает гораздо больших капиталовложений.

Литература:

1. Cross M, Smith E, Hoy D et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1323-30.
2. Hunter DJ, Arden N, Conaghan PG et al.; OARSI OA Imaging Working Group. Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise. *Osteoarthritis Cartilage* 19, 963–969 (2011).
3. Jones G. Sources of pain in osteoarthritis: implications for therapy. *International Journal of Clinical Rheumatology* 2013 8:335-46
4. Laslett LL, Quinn S, Winzenberg T, Sanderson K, Cicuttini FM, Jones G. A prospective study of the impact of musculoskeletal pain and radiographic osteoarthritis on health related quality of life in community dwelling older people. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2012 13(1):168
5. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 18, 476–499.
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74

Альтернативные варианты лечения остеоартроза: Факты и доказательства в отношении глюкозамина и хондроитина

Питер Джунни (Peter Jüni)

Глюкозамины и хондроитин являются составными компонентами суставного хряща. Их пероральное введение у пациентов с остеоартрозом (ОА) предполагается для возмещения явной потери хряща в пораженных суставах. Следовательно, они чаще используются как биологически-активные добавки к пище, которые направлены на уменьшение симптомов ОА и задержку его прогрессирования. [1]

Глюкозамин – это аминсахар, который представляет собой строительный блок для глюкозаминогликанов, являющихся частью структуры хряща. Глюкозамин можно принимать в виде таблеток или иногда в виде инъекций. Его можно применять в сочетании с другими добавками (в частности, хондроитином) или отдельно в форме глюкозамина гидрохлорида или сульфата [2]. Хондроитин представляет собой высокогидрофильную, гелеобразующую полисахаридную макромолекулу, которая передает большую часть компрессионной стойкости хряща. Он доступен, в основном, в форме хондроитин сульфата [3]. При приеме внутрь хондроитин и глюкозамин частично абсорбируются в кишечнике, и предполагается, что некоторое количество достигает суставов.

До недавнего времени научные доказательства характеризовались ограниченным масштабом и низким качеством; в нескольких обзорах подчеркивалась потребность в крупномасштабных исследованиях лучшего качества [4,5], и некоторые из них были недавно опубликованы.

В сетевом мета-анализе, который включал десять крупных исследований с участием 3803 пациентов, доступных на июнь 2010 года общее различие в интенсивности боли по 10 см визуальной аналоговой шкале, по сравнению с плацебо, составило -0,4 см (95% доверительный интервал, разброс от -0,7 до -0,1 см) для глюкозамина, -0,3 см (разброс от -0,7 до 0,0 см) для хондроитина и -0,5 см (разброс от -0,9 до 0,0 см) для их сочетания [6]. Ни одно из этих различий не достигло клинической значимости, также как ни одно из них не достигло минимальной клинически важной значимости в 0,9 см.

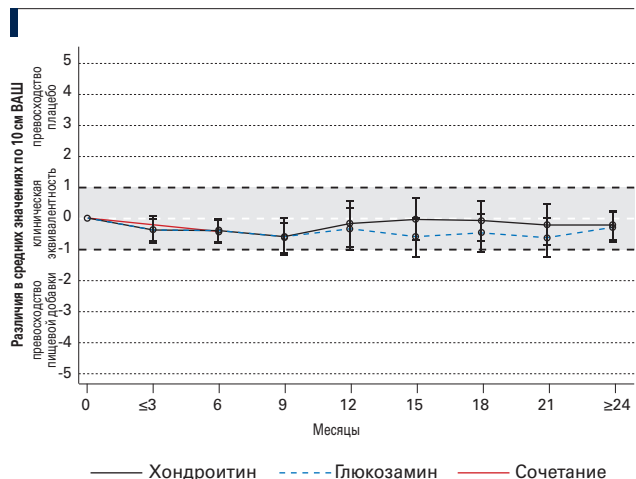
На рисунке ниже представлены суммарные оценки по разным временным точкам. Колебание по временным точкам не выходило за рамки, которые предполагались как случайные. Отраслевые независимые исследования продемонстрировали систематически меньшие эффекты, чем коммерчески финансируемые исследования.

Различия в изменениях минимальной ширины суставной щели были едва заметны, с 95% доверительными интервалами, перекрывающимися ноль. Различие составило -0,2 мм (от -0,3 до 0,0 мм) в пользу глюкозамина, -0,1 мм (от -0,3 до 0,1 мм) в пользу хондроитина и 0,0 мм (от -0,2 до 0,2 мм) при их сочетании. Результаты сетевого мета-анализа не показали, что использование данных добавок небезопасно, но принимая во внимание недостаточность информации и широкие 95% доверительные интервалы оценок, доказательство является неубедительным.

Одно крупное исследование стало доступно после публикации сетевого мета-анализа. В исследовании LEGS,

опубликованном в 2015 году, было рандомизировано 605 пациентов в группы, получавшие глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, обе добавки или соответствующие капсулы плацебо [7]. Результаты данного исследования сочетались с сетевым мета-анализом и показали отсутствие выраженного эффекта в отношении боли или ширины суставной щели как от добавок по отдельности, так и от их сочетания.

По сравнению с плацебо глюкозамин, хондроитин и их сочетание не уменьшили боль в суставах и не оказали влияния на сужение суставной щели. Вероятность отраслевого финансирования большинства исследований могла привести к переоценке преимуществ от лечения [6,8]. Органы здравоохранения и медицинские страховые компании не должны покрывать стоимость данных препаратов, и новые назначения пациентам, которые не получали такого лечения, не должны выписываться [6].



Различия в интенсивности боли, измеренные по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) между исследуемыми препаратами и плацебо с течением времени. Темная область между -0,9 и +0,9 представляет собой область клинической эквивалентности. Отрицательные значения указывают на преимущество исследуемых вмешательств по сравнению с плацебо. Снижение боли до -0,9 см и более считается клинически значимым, меньше – различия нет. По материалам Wandel et al. [6].

Литература:

1. Juni, P., S. Reichenbach, and P. Dieppe, Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006. 20(4): p. 721-40.
2. Towheed, T., et al. Glucosamine for osteoarthritis. 2009 28.04.2015]; Available from: www.cochrane.org/CD002946/MUSKEL_glucosamine-for-osteoarthritis.
3. Singh, J.A., et al. Chondroitin for osteoarthritis. 2015; Available from www.cochrane.org/CD005614/MUSKEL_chondroitin-for-osteoarthritis.
4. McAlindon, T.E., et al., Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*, 2000. 283(11): p. 1469-75.

5. Chard, J. and P. Dieppe, Glucosamine for osteoarthritis: magic, hype, or confusion? It's probably safe-but there's no good evidence that it works. *BMJ*, 2001. 322(7300): p. 1439-40.
6. Wandel, S., et al., Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*, 2010. 341: p. c4675.
7. Fransen, M., et al., Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*, 2015. 74(5): p. 851-8.
8. Bekelman, J.E., Y. Li, and C.P. Gross, Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*, 2003. 289(4): p. 454-65.

Боль в суставах у домашних собак и кошек

Бакалавр вет. наук, к.м.н. **Дункан Лэсселлес** (Duncan Lascelles, BVSc, PhD)

Боль в суставах, в частности, связанная с остеоартрозом (ОА), часто встречается у домашних животных, таких как собаки, кошки и лошади. Она приводит к нарушению подвижности и выполнению разных видов деятельности и связана со спонтанной и индуцированной болью. У домашних собак остеоартроз является распространенным заболеванием, вероятно поражающим четвертую часть популяции. Считается, что ОА у собак очень похож на ОА человека [1] и, следовательно, является потенциальной спонтанной моделью заболевания [7,15]. Кроме того, такая «спонтанная модель» обладает дополнительным преимуществом, так как то, что данные домашние собаки живут в той же среде, что и люди, делает модель потенциально более значимой, чем некоторые модели грызунов [15].

У домашних кошек рентгенографическое доказательство ОА/дегенеративного заболевания суставов (ДЗС) проявляется у до 90% всех кошек [14], среди которых, по оценкам, 50% имеют клинические признаки нарушения при боли в суставах. Об этиологии ОА у кошек известно меньше, чем у собак, но течение дегенеративного заболевания проявляет схожие черты с таковым у других видов [1,9]. Другие дегенеративные заболевания суставов, сопровождающиеся болью, в частности, иммуно-опосредованные артропатии, развивающиеся у собак и кошек и могут не диагностироваться.

Этиология и патофизиология

В противоположность человеку, ОА у собак развивается вследствие врожденных ортопедических заболеваний — дисплазии тазобедренного сустава, дисплазии локтевого сустава, рассекающего остеохондроза, атравматического повреждения краниальной крестообразной связки - и таким образом рассматривается как рано развивающееся и продолжающееся в течение всей жизни заболевание. К наиболее часто поражаемым суставам относятся тазобедренный, коленный и локтевой.

У кошек этиология ОА или ДЗС менее хорошо изучена, но дегенеративный процесс оказывается очень схожим с таковым у других видов. К наиболее часто поражаемым суставам относятся тазобедренный, коленный, голеностопный и локтевой.

И у кошек, и у собак все ткани сустава вовлекаются в дегенеративный процесс, и боль часто ассоциируется с заболеванием. Несмотря на то, что боль нельзя предсказать с помощью рентгенографического исследования, данная процедура предопределяет изменения объема движений. Пластичность периферической и центральной нервной системы, связанная с болью в суставах, была продемонстрирована и у кошек [10], и у собак [18] и рассматривалась как способствующая болевому состоянию в целом.

Боль, связанная с заболеванием суставов приводит к нарушению или изменению подвижности, нарушению способности выполнять разные виды деятельности и изменению поведения. У собак было продемонстрировано нарушение сна [11] и предполагалось нарушение когнитивной функции. У обоих видов комплексное воздействие боли оказалось схожим с таковым воздействием у людей.

Клинические симптомы и диагноз

В клинической ветеринарной практике диагноз основан на четырех критериях:

- Нарушение активности, о котором сообщается владельцем. Оно более явно обнаруживается у собак. Разработано несколько измерительных инструментов для его измерения в клинической практике (СВПИ [4]; LOAD [17]). Один измерительный инструмент для применения в клинической практике был разработан владельцем для обнаружения боли, связанной с ДЗС, и нарушения активности у кошек (FMPI [2]).
- Боль при движении в поврежденном суставе во время ортопедического обследования при измерении боли в качестве поведенческого ответа.
- Рентгенологическое доказательство наличия остеоартроза (выпот, остеофиты, субхондральный склероз, минерализация сустава).
- Анализ синовиальной жидкости.

В целом, анализ исходов относительно хорошо изучен у собак, в отличие от кошек, что может повлиять на разработку методов лечения. В специализированных центрах или сравнительных исследовательских учреждениях воздействие боли может быть измерено у обоих видов с помощью исследования использования конечности (кинетические параметры, измеряемые посредством статокинезометра или пешеходных дорожек, реагирующих на давление) [12], спонтанной активности посредством акселерометрии [5] и пластичности центральной нервной системы посредством количественно анализа порога сенсорной чувствительности [6, 18].

Лечение

Вследствие относительно малого количества доказательной информации, касающейся собак и кошек, большинство имеющихся клинических подходов к лечению основано на информации, заимствованной из медицины человека.

Собаки:

- Комбинированный медикаментозный и немедикаментозный подход рекомендуется для лечения боли, связанной с ОА [8].

- Единственный класс лекарственных препаратов, одобренный Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов — класс НПВП (некоторые одобрены), хотя другие классы (антитела против собачьего фактора роста нерва и антагонисты рецептора простагландина E4 (пипранты)), среди прочих, находятся на стадии разработки.
- Местное (внутрисуставное) лечение используется иногда, и некоторые лекарственные препараты (такие как аналоги капсаицина) находятся на стадии разработки.
- Большая часть доказательств эффективности имеется в отношении НПВП, изменение режима питания посредством введения омега-3-жирных кислот [16], контроль веса и физические упражнения.
- Дополнительная лекарственная терапия (амантадин, трамадол, габапентин) применяется часто (доказательство эффективности амантадина [13]; ограниченное доказательство перорального применения трамадола, метаболизм которого очень варьирует у собак; отсутствие доказательной базы в отношении габапентина). В целом, недостаточно исследований, в которых проводилась оценка данных видов лечения.
- Физическая реабилитация (физические упражнения и другие режимы физической нагрузки) находят частое применение.
- Хирургическая замена сустава доступна и используется у собак (тазобедренный, коленный и локтевой сустав).
- Сочетание стероидов и иммуносупрессивной терапии используется при лечении иммуно-опосредованной боли в суставах.

Кошки:

- Комбинированный медикаментозный и немедикаментозный подход рекомендуется для лечения боли при ОА и ДЗС [3].
- Медикаментозное лечение, одобренное FDA, отсутствует; имеется только один класс препаратов, разрешенный к применению Европейским союзом (НПВП), хотя другие классы (антитела против кошачьего фактора роста нерва и антагонисты рецептора простагландина E4 (пипранты)), среди прочих, находятся на стадии разработки.
- Большая часть доказательств эффективности имеется в отношении НПВП, изменение режима питания посредством введения омега-3-жирных кислот [16].
- Применяется дополнительная лекарственная терапия (в основном, габапентин), но исследования по оценке данных видов лечения редки.
- Хирургическая замена сустава доступна для тазобедренного сустава.

Литература:

1. Analysis of normal and osteoarthritic canine cartilage mRNA expression by quantitative polymerase chain reaction. Analysis of normal and osteoarthritic canine cartilage mRNA expression by quantitative polymerase chain reaction. 2011:1–9.
2. Benito J, Hansen B, DePuy V, Davidson GS, Thomson A, Simpson W, Roe S, Hardie E, Lascelles BD. Feline Musculoskeletal Pain Index: Responsiveness and Testing of Criterion Validity. *J Vet Intern Med* 2013;27:474–482.
3. Bennett D, Zainal Ariffin SMB, Johnston P. Osteoarthritis in the cat: 2. How should it be managed and treated? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2012;14:76–84.
4. Brown DC, Boston RC, Coyne JC. Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2008.
5. Brown DC, Boston RC, Farrar JT. Use of an activity monitor to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2010;237:66–70.
6. Brydges NM, Argyle DJ, Mosley JR, Duncan JC, Fleetwood-Walker S, Clements DN. Clinical assessments of increased sensory sensitivity in dogs with cranial cruciate ligament rupture. *The Veterinary Journal* 2012;193:545–550.
7. Innes JF, Clegg P. Comparative rheumatology: what can be learnt from naturally occurring musculoskeletal disorders in domestic animals? *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1030–1039.
8. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Diagnosis and treatment of osteoarthritis*. 2010;25:20–25. doi:10.1053/j.tcam.2009.10.005.
9. Freire M, Meuten D, Lascelles D. Pathology of Articular Cartilage and Synovial Membrane From Elbow Joints With and Without Degenerative Joint Disease in Domestic Cats. *Veterinary Pathology* 2014;51:968–978.
10. Guillot M, Taylor PM, Rialland P, Klinck MP, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P, Troncy E. Evoked temporal summation in cats to highlight central sensitization related to osteoarthritis-associated chronic pain: a preliminary study. *PLoS ONE* 2014;9:e97347.
11. Initial evaluation of nighttime restlessness in a naturally occurring canine model of osteoarthritis pain. Initial evaluation of nighttime restlessness in a naturally occurring canine model of osteoarthritis pain. 2015;3:e772. doi:10.7717/peerj.772.
12. Lascelles BD, Freire M, Roe SC, DePuy V, Smith E, Marcellin-Little DJ. Evaluation of Functional Outcome After BFX® Total Hip Replacement Using a Pressure Sensitive Walkway. *Veterinary Surgery* 2010;39:71–77.
13. Lascelles BD, Gaynor JS, Smith ES, Roe SC, Marcellin-Little DJ, Davidson G, Boland E, Carr J. Amantadine in a Multimodal Analgesic Regimen for Alleviation of Refractory Osteoarthritis Pain in Dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22:53–59.
14. Lascelles BD, Henry JB III, Brown J, Robertson I, Sumrell AT, Simpson W, Wheeler S, Hansen BD, Zamprogno H, Freire M, Pease A. Cross-Sectional Study of the Prevalence of Radiographic Degenerative Joint Disease in Domesticated Cats. *Veterinary Surgery* 2010;39:535–544.
15. Percie du Sert N, Rice ASC. Improving the translation of analgesic drugs to the clinic: animal models of neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 2014;171:2951–2963.
16. Vandeweerdt JM, Coisnon C, Clegg P, Cambier C, Pierson A, Hontoir F, Saegerman C, Gustin P, Buczinski S. Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2012;26:448–456.
17. Walton MB, Cowderoy E, Lascelles D, Innes JF. Evaluation of Construct and Criterion Validity for the “Liverpool Osteoarthritis in Dogs” (LOAD) Clinical Metrology Instrument and Comparison to Two Other Instruments. *PLoS ONE* 2013;8:e58125.
18. Williams MD, Kirkpatrick AE, Griffith E, Benito J, Hash J, Lascelles BD. Feasibility and repeatability of thermal quantitative sensory testing in normal dogs and dogs with hind limb osteoarthritis-associated pain. *Vet. J.* 2014;199:63–67.

Воспалительная боль: Боль при ревматоидном артрите

Магистр мед. наук, д-р **Ивон Ли** (Yvonne Lee, MD, MMSc)

Воспалительная боль в суставе развивается, когда каскад воспалительных цитокинов активирует и сенсibilизирует периферические нервные окончания. Воспалительная боль в суставе возникает при ряде состояний. Наиболее распространенным является ревматоидный артрит (РА) — системное воспалительное заболевание, характеризующееся болью и припухлостью мелких суставов рук и ног.

Патофизиология

- Провоспалительные цитокины привлекают воспалительные клетки к синовиальной оболочке, окружающей сустав.
- Простагландины и брадикинин в синовиальной оболочке напрямую активируют нервные окончания.
- Цитокины, хемокины и факторы роста сенсibilизируют периферические нервные окончания.
- Глутамат, возбуждающий нейромедиатор, принимающий участие в передаче болевых сигналов, воздействует на рецепторы в суставе и может в дальнейшем запустить воспалительный каскад.
- В дополнение к боли, обусловленной непосредственно воспалением, патологические процессы в регуляторных механизмах центральной нервной системы также могут привести к усилению боли у лиц с РА и другими системными воспалительными заболеваниями.

Диагноз

Согласно диагностическим критериям РА Американской коллегии ревматологов/ Европейской противоревматической лиги от 2010 года, подтвержденный РА требует наличия воспаления синовиальной оболочки в ≥ 1 суставе, при отсутствии другого диагноза, который лучше объясняет наличие синовита, и суммы баллов ≥ 6 , основанной на:

- количестве вовлеченных суставов;
- наличии ревматоидного фактора или антител к циклическому цитрулиновому пептиду;
- увеличении скорости оседания эритроцитов и содержания С-реактивного белка;
- продолжительности симптомов.

Эти критерии являются диагностическими критериями, разработанными для включения в исследования, но они могут использоваться в качестве руководящих для диагностики РА. В клинической практике у пациентов, которые не удовлетворяют данным критериям, может быть диагностирован РА, в зависимости от специфического клинического сценария.

Лечение

Лечение боли при РА должно быть направлено на лечение воспаления, а также самой боли. Подходы должны включать фармакологические и нефармакологические методы.

- Метотрексат — синтетический, болезнь-модифицирующий антиревматический препарат (БМАРП), относится к терапии первой линии при РА.

- Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа и другие биологические БМАРП добавляются, когда у пациентов сохраняется активная фаза воспалительного заболевания, несмотря на лечение синтетическими БМАРП.
- Ацетаминофен и НПВП рекомендуются для лечения постоянной боли и боли, связанной с обострениями РА. Сочетание ацетаминофена и НПВП может рассматриваться в том случае, если боль не уменьшается при приеме каждого из препаратов в отдельности.
- Некоторые специалисты предлагают трициклические антидепрессанты или нейромодуляторы в качестве вспомогательных средств для лечения боли, направленных на механизмы центральной боли. Однако, данные, поддерживающие эти рекомендации, немногочисленны.
- Если боль сохраняется несмотря на лечение другими лекарственными средствами, может рассматриваться назначение слабых опиоидов, но они должны использоваться в течение максимально возможно короткого времени.
- При выборе лекарственных препаратов для лечения боли при РА, должны учитываться сопутствующие заболевания (например, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, почечные) и сопутствующая лекарственная терапия, которая повышает риск развития побочных эффектов.
- Психосоциальные вмешательства (например, когнитивно-поведенческая терапия) и аэробные упражнения могут обеспечить дополнительные преимущества в отношении облегчения боли.

Другие воспалительные заболевания суставов

Воспалительная боль в суставе может быть симптомом других заболеваний, включая:

1. Кристаллические артропатии.

Самыми распространенными кристаллическими артропатиями являются подагра и псевдоподагра. Острые приступы подагры обусловлены воспалительным ответом на кристаллы мононатрия урата. Псевдоподагра связана с воспалительным ответом на кристаллы пирофосфата кальция.

2. Серонегативные спондилоартропатии.

К этой группе заболеваний относится анкилозирующий спондилит, воспалительный артрит, связанный с воспалительным заболеванием кишечника, псориатический артрит и реактивный артрит. Они характеризуются воспалительной болью в спине в дополнение к периферическому артриту.

3. Системные ревматические заболевания.

Системная красная волчанка, синдром Шегрена, смешанная болезнь соединительной ткани и дерматомиозит могут начинаться с боли в суставах. Эти заболевания можно отличить от РА по наличию специфических системных симптомов (например, сыпь, сухость глаз, сухость во рту или мышечная слабость).

4. Вирусный полиартрит.

Частыми этиологическими агентами вирусного полиартрита выступают парвовирус В19, гепатит, энтеровирус, вирус Эпштейн-Барр и краснуха. Воспалительная боль в суставе, связанная с вирусной инфекцией, обычно самостоятельно купируется, продолжаясь от нескольких дней до нескольких недель.

Литература:

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2569-81.
2. Bonnet CS, Williams AS, Gilbert SJ, Harvey AK, Evans BA, Mason DJ. AMPA/kainite glutamate receptors contribute to inflammation, degeneration and pain related behavior in inflammatory stages of arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74:242-51.
3. Colebatch AN, Marks JL, van der Heijde DM, Edwards CJ. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or paracetamol in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2012; 90:62-73.
4. Crofford L. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15 Suppl3:S2.
5. Lee YC, Lu B, Edwards RR, Wasan AD, Nassikas NJ, Clauw DJ, Solomon DH, Karlson EW. The role of sleep problems in central pain process in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:59-68.
6. Lopez-Olivio MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 6:CD000957.
7. Marks JL, van der Heijde DM, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2012; 90:81-4.
8. Radner H, Ramiro S, van der Heijde DM, Landewe R, Buchbinder R, Aletaha D. How do gastrointestinal or liver comorbidities influence the choice of pain treatment in inflammatory arthritis? A Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2012; 90:74-80.
9. Walsh DA and McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10:581-92.
10. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ, Adams K, Englbrecht M, Hazlewood G, Marks JL, Radner H, Ramiro S et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatol* 2012; 51: 1416-25.

Эпидемиология суставной боли

к.м.н., д-р **Тухайна Неоджи**, член Королевской коллегии терапевтов Канады (Tuhina Neogi, MD, PhD, FRCPC)

Скелетно-мышечная боль, особенно, боль в суставах и спине, является самым распространенным типом хронической боли. Самая основная причина суставной боли связана с артритом, который существует в многочисленных вариантах. Пациенты обычно обращаются за медицинской помощью по поводу боли в суставах; это одна из ведущих причин нетрудоспособности.

В Соединенных Штатах Америки, на основании данных Национального анкетирования по вопросам здоровья, у прошедших исследование 52,5 миллионов (22,7%) взрослых имеется диагностированный врачом артрит по самостоятельному обращению пациента и у 22,7 миллионов (9,8%) имеется артрит и ограничение активности, связанное с ним. Предполагается, что к 2030 году у 67 миллионов — у одного из четырех взрослых американцев — будет наблюдаться диагностированный врачом артрит. Приблизительно 30 процентов взрослых сообщили о некоторых формах суставной боли в течение предшествующих 30 дней; наиболее частым местом локализации является коленный сустав. В исследовании «Евробарометр» Европейской комиссии 2007 года было выявлено, что 22% респондентов сообщили о проблемах со стороны костно-мышечной системы — более высокий показатель по сравнению с любым другим состоянием здоровья.

Остеoarтроз является самой частой формой артрита, обуславливающей более высокие показатели нетрудоспособности среди пожилых, чем любое другое заболевание. В заболевание вовлекается весь сустав; это связано с неадекватными восстановительными реакциями, приводящими к патологическим изменениям в многочисленных тканях сустава и увеличению превалентности с возрастом. Не все лица с рентгенологическим подтверждением заболевания ощущают боль. Симптоматический остеоarтроз в целом поражает от 10 до 15% населения по всему миру;

27 миллионов — в Соединенных Штатах Америки и 8,5 миллионов — в Великобритании. Данные Европейского анкетирования по вопросам здоровья в семи странах продемонстрировали широкую вариабельность в превалентности остеоarтроза, диагностированного врачом, от 5 до 25% (стандартизованный по возрасту диапазон составляет от 3 до 18%). Колено, кисть и бедро являются частыми местами локализации остеоarтроза.

Боль в нижней части спины может быть связана с остеоarтрозическими изменениями в позвоночнике, хотя этиология боли в нижней части спины носит многофакторный характер и не обязательно связана с артритом. Гетерогенная природа боли в нижней части спины также отражается в показателе моментной превалентности, варьирующей от 8 до 39% популяции; сообщалось, что распространенность заболевания в течение жизни варьирует от 60 до 85%. Многие люди испытывают один или более эпизодов боли в нижней части спины в течение жизни.

Подагра, артрит, связанный с отложением кристаллов, в настоящее время является наиболее распространенной формой воспалительного артрита. Он характеризуется острыми болями приступами и в конечном итоге может перейти в хронический артрит. Подагра в настоящее время поражает от 1 до 4% различных популяций по всему миру; в некоторых популяциях, как, например, Майори, наблюдается более высокая превалентность (6%). Ревматоидный артрит, наиболее распространенная форма аутоиммунного системного воспалительного артрита, характеризуется типичным симметричным полиартритом с суставной болью, припухлостью и значительной утренней скованностью. Ревматоидный артрит в настоящее время поражает менее 1% населения по всему миру.

С учетом общего количества лет нетрудоспособности, первой в ряду располагается боль в нижней части спины,

боль в шее — на четвертом месте, остеоартроз занимает одиннадцатую позицию, а другие скелетно-мышечные расстройства располагаются на шестом месте. Более того, эти воздействия достаточно соответствовали по различным географическим регионам. Таким образом, суставная боль и другие заболевания костно-мышечной системы ответственны за значительное бремя для общественного здравоохранения. Помимо внесения вклада в возникновение боли эти заболевания связаны с функциональными ограничениями, ограничениями участия и нетрудоспособностью. Более того, некоторые обусловленные артритом состояния были связаны с увеличением смертности, либо напрямую связаны с лежащим в основе артритом, ассоциированными сопутствующими заболеваниями, неблагоприятными исходами и/или нежелательными явлениями, связанными с лекарственными препаратами.

Экономическое значение суставной боли также весомо. Состояния, связанные с артритом, насчитывали самое большое увеличение затрат в здравоохранении в Соединенных Штатах Америки с 1996 по 2011 г (192%), согласно Панельному исследованию затрат в сфере медицины. Средние общие прямые затраты на человека в долларах США в 2011 году в отношении артрита и суставной боли в Соединенных Штатах Америки составили \$9,556 за 2009-2011 гг.; общие сводные прямые затраты составили \$580,9 млрд.

В Европейском союзе заболевания костно-мышечной системы находятся среди самых больших диагностических групп в отношении затрат на здравоохранение. В Великобритании ориентировочная стоимость консультаций врача общей практики при заболеваниях костно-мышечной системы в 2003 году составила £1,34 миллиона — второе место после кардиореспираторных состояний. В Германии затраты на заболевания костно-мышечной системы

составили €28,5 миллиардов в 2008 году, учитывая более 11% общих затрат на заболевание в данном году. Производственные влияния на экономику еще больше увеличивают затраты в форме невыхода на работу, меньшей производительности труда на работе и раннего выхода на пенсию вследствие суставной боли.

В целом, суставная боль имеет значительную распространенность, способствует утрате трудоспособности и является экономически затратной для общества по всему миру.

Литература:

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation – United States, 2010-2012. *MMWR* 2013;62:869-873.
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008;58:15-25.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163-96.
- Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1145-53.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2010;24:769-781.
- The European Musculoskeletal Surveillance and Information Network. Musculoskeletal health status in Europe. (Accessed May 1, 2015 at www.eumusc.net)
- The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States. Economic Cost. (Accessed May 1, 2015 at www.boneandjointburden.org)

Нейропатические механизмы и симптомы при суставной боли: влияние на оценку и лечение

К.м.н., д-р **Серж Перрот** (Serge Perrot, MD, PhD)

Боль в суставах часто рассматривается как чистая ноцицептивная боль и модель для оценки анальгетиков, предназначенных для лечения ноцицептивной боли, в частности, НПВП и опиоидов. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что пациенты часто сообщают о нейропатических симптомах и что нейропатические механизмы принимают участие в возникновении суставной боли. Это открывает новые подходы как к оценке, так и к лечению.

Нейропатические клинические характеристики при суставной боли

Несколько статей позволяют предположить, что пациенты с суставной болью могут обнаруживать симптомы нейропатической боли (НеБ). При остеоартрозе (ОА) некоторые исследования продемонстрировали, что качество боли может проявлять нейропатические характеристики (Cedraschi et al, 2013).

Диагноз НеБ является клиническим и основан на истории болезни, физикальном исследовании и дополнитель-

ных исследованиях. Для обнаружения нейропатического компонента могут использоваться различные клинические тесты: DN4, painDETECT, шкала боли LANNS и другие. Опросник painDETECT заполняется пациентом самостоятельно и широко применяется для диагностики НеБ при различных заболеваниях, сопровождающихся хронической болью (Freynhagen et al, 2006) с более высоким количеством баллов, позволяющим предположить вероятность наличия НеБ.

Обнаружено, что у пациентов с ОА может наблюдаться НеБ (Hochman et al 2014), но о НеБ также сообщалось при таких воспалительных заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА) (Ahmed et al., 2014). В случае скелетно-мышечной боли некоторые авторы также полагали, что НеБ наблюдалась часто и редко диагностировалась (Jespersen et al, 2010).

Патофизиология нейропатической боли при боли в суставах

При боли в суставах, вне зависимости от причины, периферические ноцицепторы могут быть сенсibiliziro-

ваны, например, воспаленной синовиальной оболочкой и поврежденной субхондральной костью (Marr, 1995). Продолжительный и интенсивный ноцицептивный сигнал от коленного сустава, пораженного ОА может запускать центральную сенситизацию, которая может развиваться вследствие длительной стимуляции ноцицепторов и последующей модификации центральных нейронов, передающих болевые импульсы, и может быть клинически связана с признаками НеБ.

Периферические механизмы нейропатической боли

Имеются, вероятно, как периферические, так и центральные нейропатические механизмы при боли в суставах на разных стадиях: периферические механизмы более характерны на ранней стадии, а центральные — на поздней или при хроническом течении заболевания. Взаимодействия между центральной и периферической системами свидетельствуют об общей пластичности ноцицептивной системы в случае боли при ОА (Imamura et al, 2008). Эта пластичность может зависеть от разных факторов, включая эмоциональные факторы.

Центральные механизмы нейропатической боли и центральная сенситизация

Боль имеет сложную патофизиологию; результаты недавно проведенных исследований продемонстрировали важную роль центральных механизмов как при ОА, так и при РА. В отношении остеоартроза появляется все больше данных в пользу того, что центральные механизмы играют роль при болевых ощущениях. При введении физиологического раствора в переднюю большеберцовую мышцу пациенты с остеоартрозом колена ощущают более интенсивную и более разлитую боль по сравнению лицами контрольной группы (Arendt-Nielsen, 2010).

Самые неожиданные результаты недавно проведенных исследований боли при ОА продемонстрировали активацию головного мозга и изменения в нем у пациентов с болью, связанной с ОА. В некоторых исследованиях проводился анализ активации головного мозга и было продемонстрировано, что боль при ОА, как и при большинстве состояний, сопровождающихся хронической болью, связана с центральной сенситизацией (Graven-Nielsen et al, 2002). Клинически, центральная сенситизация, связанная с суставной болью, индуцирует боль за счет импульсов, которые, как правило, не вызывают боли (аллодиния), с более широкой областью активации боли и большей ее продолжительностью. Центральная сенситизация при ОА подтвердилась как с помощью количественного сенсорного тестирования (QST), так и с помощью функциональной МРТ (Suokas et al, 2012). Это может объяснить неэффективность терапевтических подходов, включая хирургическую замену сустава.

Изменения в головном мозге

В более поздних исследованиях проводился анализ объема головного мозга, особенно в определенных областях, и были обнаружены некоторые изменения в сером веществе. Как и при других заболеваниях, сопровождающихся хронической болью, ОА ассоциируется с уменьшением серого вещества, но это уменьшение

может быть непостоянным, поскольку регенерация серого вещества происходит через 6-9 месяцев после эффективной хирургии коленного или тазобедренного сустава (Gwylin, 2010).

В заключении, НеБ может наблюдаться при некоторых состояниях, при которых ноцицептивная боль рассматривалась, главным образом, как основной механизм, например, при боли в суставах. Она часто ассоциируется с состояниями, сопровождающимися хронической болью, и может объяснить отсутствие эффекта при некоторых видах лечения, включая медикаментозный и хирургический подходы. В будущем, неэффективное лечение боли и нетрудоспособность, связанная с болью в суставах обусловят изменения в оценке боли и стандартах лечения, а также новых терапевтических подходов.

Литература:

1. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, Graven-Nielsen T. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *PAIN*. 2010;149:573-81.
2. Ahmed S, Magan T, Vargas M, Harrison A, Sofat N. Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res*. 2014; 7: 579-88.
3. Cedraschi C, Delézy S, Marty M, Berenbaum F, Bouhassira D, et al. "Let's Talk about OA Pain": A Qualitative Analysis of the Perceptions of People Suffering from OA. Towards the Development of a Specific Pain OA-Related Questionnaire, the Osteoarthritis Symptom Inventory Scale (OASIS). *PLoS ONE* 2013; 8(11): e79988.
4. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR: painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006, 22:1911-1920.
5. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitisation in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 313-21
6. Gwilym SE, Filippini N, Douaud G, Carr AJ, Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2930-40.
7. 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. *Osteoarthritis Cartilage* 2013, 21:1236-1242.
8. Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, Targino RA, de Souza LP, Cutait MM, Fregni F, Camanho GL. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1424-31.
9. Jespersen A, Amris K, Bliddal H, Andersen S, Lavik B, Janssen H, Poulsen PB. Is neuropathic pain underdiagnosed in musculoskeletal pain conditions? The Danish PainDETECTive study. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(8):2041-5.
10. Mapp PI. Innervation of the synovium. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54: 398-403.
11. Suokas AK, Walsh DA, et al. QST in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2012; 20: 1075-85
12. Wylde V, Palmer S, Learmonth I et al. Test-retest reliability of Quantitative Sensory Testing in knee osteoarthritis and healthy participants. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011; 19: 655-8

Боль при остеоартрозе: патофизиология, диагностика и лечение

К.м.н., д-р **Серж Перрот** (Serge Perrot, MD, PhD)

Двадцать процентов случаев хронической боли по всему миру связано с остеоартрозом (ОА); увеличение частоты встречаемости связано с возрастом и ожирением. В течение многих лет боль при ОА оставалась без внимания на фоне многочисленных ложных представлений о механизмах и видах лечения. В настоящее время она связана с важными неудовлетворенными потребностями: специальные опросники оценки боли при ОА, эффективные и безопасные анальгетики (особенно у пожилых пациентов) и в случае хирургической замены предотвращение постоперационной боли.

Патофизиология

Боль является основным симптомом ОА с вовлечением как периферических, так и центральных механизмов. Боль при ОА рассматривается как классическая ноцицептивная боль, и клиницисты полагали, что боль может быть сигналом тревоги, связанным с интенсивностью распада сустава. Боль при ОА исходит от свободных аксональных окончаний, расположенных в синовиальной оболочке, надкостнице и сухожилиях, но не в хряще. В ноцицептивную передачу включаются нейромедиаторы и регулирующие факторы, такие как NGF (ФРН, фактор роста нерва), а также центральные изменения проводящих путей болевой чувствительности.

При ОА в некоторых исследованиях проводился анализ болевых порогов и болевой чувствительности к различным стимулам, подтверждающий центральную сенситизацию. Таким образом, боль при ОА представляет собой смешанное явление, в котором участвуют ноцицептивные и нейропатические механизмы как на местном, так и на центральном уровнях.

Диагностика

Клинические особенности боли при ОА

Боль при ОА может обладать разными клиническими характеристиками: постоянная и перемежающаяся боль с наличием или отсутствием нейропатического компонента или с наличием или отсутствием центральной сенситизации. Болевое восприятие при ОА подвержено влиянию разнообразных физиологических и конституциональных факторов, а также факторов окружающей среды (например, погодные условия). Глобальная оценка ОА может быть обеспечена с помощью опросников WOMAC и Lequesne, которые включают оценку интенсивности боли, а также скованности в суставах и некоторые пункты, относящиеся к функционированию. Важно также учитывать, что интенсивность боли при ОА не связана с распадом сустава.

Оценка интенсивности боли при ОА

Интенсивность боли при ОА в настоящее время проводится с помощью числовых и визуальных аналоговых шкал. Опросник по боли Мак-Гилла (MPQ) был одобрен для применения у пациентов с ОА тазобедренного и коленного сустава для более подробного анализа.

Специфические опросники по боли при ОА

Последней инициативой OARSI (Международное общество по изучению остеоартроза) и OMERACT (Оценка ис-

ходов при ревматоидном артрите) было исследование некоторых сторон боли при ОА с помощью опросника ICOAP (Перемежающаяся и постоянная боль при остеоартрите), которое определило два отдельных болевых состояния при ОА: перемежающаяся и постоянная боль, из которых перемежающаяся боль оказывает самое большое влияние на качество жизни.

Количественный анализ боли при ОА может быть выполнен с помощью шкалы симптомов остеоартроза (OASIS). OASIS предназначена для характеристики качества боли при ОА и в конечном итоге поможет определить разные фенотипы боли при ОА.

Некоторые авторы также анализируют нейропатический компонент боли при ОА с помощью шкал rainDETECT и LANNS, подтверждая, что боль при ОА должна рассматриваться как смешанная, при которой точная клиническая оценка может привести к применению конкретных терапевтических подходов.

Лечение боли при ОА

В настоящее время не существует известного способа излечения от остеоартроза, а лечение боли составляет основную часть лечения ОА. Лечение обезболивающими средствами всегда должно сочетать медикаментозный и немедикаментозный подходы.

Медикаментозные подходы

Большинство медикаментозных подходов считается неэффективным и не очень безопасным. Для лечения боли при ОА обычно рекомендуется парацетамол, но он обладает слабым анальгетическим эффектом, а его профиль безопасности пересматривается, особенно, у пожилых пациентов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются более эффективными, но не безопасными при длительном применении; некоторые НПВП используются для местного лечения. Лестница обезболивания ВОЗ не подходит для боли при ОА; слабые опиоиды, такие как кодеин и трамадол, являются препаратами выбора для более интенсивной боли, тогда как сильные опиоиды не проявляют большей эффективности и характеризуются проблемами безопасности, особенно у пожилых пациентов. Местные инъекции (стероиды и гиалуроновая кислота) могут продемонстрировать обезболивающий эффект, особенно при лечении боли в коленном суставе.

Немедикаментозные подходы

Немедикаментозные подходы представляют собой более безопасное и, вероятно, более эффективное лечение боли при ОА. К ним относятся многочисленные виды лечения с разной степенью валидности. Физические упражнения, укрепление и растяжка мышц в воде продемонстрировали значимые анальгетические эффекты, а также функциональные улучшения. Снижение веса эффективно при поражении коленного сустава, также могут быть рекомендованы тайцзы, акупунктура и ЧЭНС (чрезкожная электростимуляция).

В заключении, хирургическое вмешательство является вариантом лечения при тяжелом и не поддающемся лечению ОА, который сопровождается значимой потерей работоспособности. Действительно, несмотря на то, что хирургическое вмешательство очень эффективно при ОА тазобедренного сустава, в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что от 20 до 25% пациентов с ОА коленного сустава испытывают боль после хирургического вмешательства.

Литература:

1. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA. Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul 13. doi: 10.1136
2. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, Graven-Nielsen T. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2010;149:573-81.
3. Cedraschi C, Delézay S, Marty M, Berenbaum F, Bouhassira D, et al. "Let's Talk about OA Pain": A Qualitative Analysis of the Perceptions of People Suffering from OA. Towards the Development of a Specific Pain OA-Related Questionnaire, the Osteoarthritis Symptom Inventory Scale (OASIS). *PLoS ONE* 2013; 8(11): e79988.
4. Fingleton C, Smart K, Moloney N, Fullen BM, Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015 ; S1063-4584 (15) : 00207-1.
5. Hawker GA, Davis AM, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, et al. Development and preliminary psychometric testing of a new OA pain measure: an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 409-14
6. Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 622-36.
7. Parks EL, Geha PY, Baliki MN, Katz J, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Brain activity for chronic knee osteoarthritis: dissociating evoked pain from spontaneous pain. *Eur J Pain.* 2011;15:843
8. Perrot S, Poiraudou S, Kabir-Ahmadi M, Rannou F (2009) Correlates of pain intensity in men and women with hip and knee osteoarthritis. Results of a national survey: The French ARTHRIX study. *Clin J Pain* 25: 767-772.
9. Zhang RX, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21:1308-15.

Хроническая боль после хирургического вмешательства на суставе

Бакалавр ест. наук, к.м.н. **Кристиан К. Петерсен** (Kristian K. Petersen, M.Sc., Ph.D.)

Остеоартроз (ОА) является наиболее частым заболеванием костно-мышечной системы среди населения старших возрастных групп и самой частой причиной нетрудоспособности; 40% женщин и 25% мужчин в возрасте 60-70 лет имеют диагноз ОА. Лечение ОА на конечной стадии — полная замена сустава. Имеются две основные процедуры замены сустава: полная замена коленного сустава (ПЗКС) и полная замена тазобедренного сустава (ПЗТБС). При данных процедурах хроническая послеоперационная боль возникает приблизительно у 20% пациентов с ПЗКС и 10% пациентов с ПЗТБС.

Факторы риска хронической послеоперационной боли

Четкое объяснение факта развития хронической боли у некоторых пациентов после замены сустава на фоне ее отсутствия у других пациентов отсутствует. Определены некоторые факторы риска в дооперационном периоде, которые могут привести к возникновению хронической послеоперационной боли:

- молодой возраст;
- женский пол;
- нелеченные сопутствующие заболевания и дополнительные проблемы с болью;
- хирургические вмешательства в анамнезе;
- интенсивность боли в дооперационном периоде и интенсивность острой послеоперационной боли;
- депрессия и катастрофизация боли в дооперационном периоде;
- сенситизация нервной системы в дооперационном периоде.

Скрининг перед заменой сустава

Катастрофизация боли является неадекватным когнитивным поведением, возникающим вследствие тревожности и депрессии и ведущим к отрицательным прогнозам будущих событий. Показано, что катастрофизация в дооперационном периоде является фактором риска хронической послеоперационной боли. Широко используемым инструментом скрининга является шкала катастрофизации боли.

Болевые пороги при давлении (PPT), временная суммация боли (TSP) и модуляция боли состоянием (СРМ) представляют собой три вида количественного сенсорного анализа (QST), которые используются для диагностики измененной передачи боли у пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов. Очевидно, что боль и болевая сенситизация у пациентов с ОА перед хирургическим вмешательством могут нормализоваться после замены сустава, если у пациента отсутствует боль.

Увеличение TSP и обширная гипералгезия в дооперационном периоде (т.е. низкие PPT на сверхсегментарных участках) как показатели сенситизации были связаны с развитием хронической послеоперационной боли после хирургического вмешательства на суставе. СРМ связана с развитием послеоперационной хронической боли после торакотомии и хирургии органов брюшной полости, но документально подтвержденная связь у пациентов с болью в суставах отсутствует.

Небольшая связь или ее отсутствие обнаружены между рентгенологической картиной ОА, болью и механизмами сенситизации при боли. Малоинформативная рентгенологическая картина ОА и сильная боль были связаны с обширной гипералгезией, уменьшенной TSP и менее эффективной СРМ по сравнению с пациентами имеющими высокоинформативную рентгенологическую картину ОА

и боль слабой интенсивности. Пациенты с ОА коленного сустава и малым количеством баллов по шкале Ahlbeck и сильной болью в дооперационном периоде, имеют повышенный риск снижения работоспособности и развития интенсивной боли через 12 месяцев после хирургического вмешательства на суставе. В настоящее время ни одно отдельно взятое выявление патологии со стороны чувствительной, когнитивной сферы и при рентгенологическом исследовании не может предсказать развитие хронической постоперационной боли, поэтому рекомендуются комбинированные подходы.

Хроническая боль после ревизионной хирургии сустава

При ревизионной хирургии ПЗКС (re-TKR) шанс на успешное лечение меньше, чем при первичной хирургии ПЗКС. У пациентов с болью после ревизионной хирургии ПЗКС наблюдается распространенная гипералгезия, уменьшенная TSP и менее эффективная СРМ по сравнению с пациентами с отсутствием боли после ревизионной хирургии ПЗКС. У пациентов с болью после ревизионной хирургии ПЗКС в целом наблюдается боль более высокой интенсивности по сравнению с пациентами с болью после первичного хирургического вмешательства. Это может свидетельствовать о непрерывном ноцицептивном раздражении, несмотря на удаление сустава, пораженного ОА, указывая, что сенситизация может играть ключевую роль в хронизации постоперационной боли и что ее необходимо учитывать до проведения ревизионной хирургии ПЗКС. Ревизионная хирургия ПЗКС, основанная исключительно на боли в качестве показания к проведению, не рекомендуется.

Литература:

1. Arendt-Nielsen L, Egsgaard L, Petersen K, Eskehave T, Graven-Nielsen T, Hoeck H, Simonsen O. A mechanism-based pain sensitivity index to characterize knee osteoarthritis patients with different disease stages and pain levels. *European Journal of Pain* 2014 [Epub ahead of print].
2. Beswick AD, Wylde V, Goberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open* 2012;2:e000435-2011-000435
3. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet* 2006;367:1618-1625.
4. Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, Wilder-Smith O, Laursen MB. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *Pain* 2015;156:55-61.
5. Riis A, Rathleff MS, Jensen MB, Simonsen O. Low grading of the severity of knee osteoarthritis pre-operatively is associated with a lower functional level after total knee replacement: a prospective cohort study with 12 months' follow-up. *Bone Joint J* 2014;96-B:1498-1502.
6. Skou ST, Graven-Nielsen T, Lengsoe L, Simonsen O, Laursen MB, Arendt-Nielsen L. Relating clinical measures of pain with experimentally assessed pain mechanisms in patients with knee osteoarthritis. *Scandinavian Journal of Pain* 2013;4:111-117.
7. Suokas A, Walsh D, McWilliams D, Condon L, Moreton B, Wylde V, Arendt-Nielsen L, Zhang W. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2012;20(10):1075-85.
8. Wylde V, Sayers A, Lenguerrand E, Goberman-Hill R, Pyke M, Beswick AD, Dieppe P, Blom AW. Preoperative widespread pain sensitization and chronic pain after hip and knee replacement: a cohort analysis. *Pain* 2015;156:47.

Визуализация суставов

Д-р **Фрэнк Ромер** (Frank W. Roemer, MD)

Остеоартроз (ОА) является ведущей причиной боли в суставах. Несмотря на то, что разрушение суставного хряща является одним из признаков ОА, хрящ не имеет иннервации, и у нас все еще нет четкого понимания того, как взаимодействуют различные структурные изменения других тканей сустава и какой вклад они вносят в превалентность боли, особенно, боли в коленном суставе. Подобным образом, изменчивость боли объяснялась как независимыми структурными изменениями, так и их суммой, и взаимодействия остаются недостаточно определенными.

Оценка ОА проводится с помощью рентгенологического исследования либо по полуколичественным системам, в частности, по оценочной шкале Клегрена-Лоуренса, или с помощью атласа Международного общества по изучению остеоартроза, которые дифференцируют сужение суставной щели и остеофиты отдельно для каждого компартмента. Кроме того, количественное определение ширины суставной щели (ШСЩ) может выполняться либо вручную, либо (полу-) автоматизированным способом. Минимальная ШСЩ — это стандартная величина, но сообщалось об использовании разных значений ШСЩ в зависимости от расположения.

Оценка магнитно-резонансной томографии (МРТ) может проводиться с помощью полуколичественных подходов, 3D-сегментирования или посредством составных технических приемов. Некоторые системы оценки МРТ доступны

для ОА; каждая из них имеет преимущества и недостатки. Для оценки синовиита МРТ с контрастированием предоставляет более точную оценку, чем использование данных МРТ без контрастирования. Количественная оценка хрящевой ткани или мениска требует сегментирования и использует трехмерное изображение наборов данных МРТ для оценки показателей тканей (в частности, толщины, объема областей и др.) в качестве непрерывных переменных. Составные технические приемы МРТ позволяют визуализировать биохимические свойства различных тканей суставов. Следовательно, она обладает высокой чувствительностью к ранним, доморфологическим изменениям, которые невозможно увидеть при традиционной МРТ. Ее роль в объяснении связей с распространенностью боли, ее прогрессированием или изменчивостью требует исследования.

В популяционных исследованиях сообщалось о значительном несоответствии между рентгенологическими диагностированными ОА и болью в коленном суставе. Несмотря на то, что рентгенологическое подтверждение повреждения сустава предшествует суставной боли, лежащие в основе патологические процессы, ведущие к появлению болей, не могут быть точно определены с помощью только рентгенографии и могут потребовать учета других факторов.

Новые дизайны исследования являются одним из подходов для изучения так называемого несоответствия структурных изменений симптоматическим. Например, если индивидуальные различия, влияющие на болевые ощу-

щения, учитываются надлежащим образом, наблюдается сильная взаимосвязь между рентгенологически подтвержденным ОА и болью в коленном суставе. Одно исследование, в котором проводилось прямое исследование тканей коленного сустава человека без анестезии, позволило выявить отдельные структуры, которые вызывают и не вызывают болевых ощущений при исследовании. С помощью визуализирующих техник, таких как МРТ, была выявлена связь некоторых структурных изменений, в частности, разрывов мениска, повреждений костного мозга субхондральной кости, истирания надкостницы, синовита и выпота с болью в коленном суставе.

Более того, изменения в костном мозге и маркеры воспаления на МРТ связаны с изменениями в болевых ощущениях у пациентов с ОА коленного сустава. Насколько вариабельность боли учитывается по отношению к структурным изменениям, до конца не ясно. Одна из причин данной проблемы заключается в том, что большинство исследований, основываются на поздних стадиях заболевания, когда уже представлены многочисленные патологические изменения. Действительно, отклонения от нормы МРТ очень характерны для коленных суставов, что рассматривается как отсутствие патологии при рентгенографии.

В систематическом обзоре было изучено конкурентное взаимоотношение МРТ-данных при ОА с симптомами. Из них чуть больше половины продемонстрировали статистически значимую связь, указывающую, что исследования к настоящему моменту обнаружили противоречивые связи структурных особенностей и симптомов. Тем не менее, в целом, наблюдались сильные связи обширных повреждений костного мозга с болью в коленном суставе, с последующим развитием синовита и выпотом, изменением объема и толщины хряща. Интерпретация данных взаимодействия затруднительна, и не ясно, являются ли все эти связи действительно случайными или представляют собой маркеры тяжести другой структурной патологии, которая может способствовать появлению болевых ощущений.

Литература:

1. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2000;27:1513-7.
2. Neogi T, Felson D, Niu J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, et al. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ* 2009;339:b2844.
3. Dye SF, Vaupel GL, Dye CC. Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. *Am J Sports Med* 1998;26:773-7.
4. Torres L, Dunlop DD, Peterfy C, Guermazi A, Prasad P, Hayes KW, et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:1033-40.
5. Zhang Y, Nevitt M, Niu J, Lewis C, Torner J, Guermazi A, et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2011;63:691-9.
6. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, Hirko K, Menashe L, Li L, et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:557-88.
7. Kim IJ, Kim DH, Jung JY, Song YW, Guermazi A, Crema MD, Hunter DJ, Kim HA.
8. Association between bone marrow lesions detected by magnetic resonance imaging and knee pain in community residents in Korea. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1207-13.
9. Cotofana S, Wyman BT, Benichou O, Dreher D, Nevitt M, Gardiner J, Wirth W, Hitzl W, Kwok CK, Eckstein F, Frobell RB; OAI Investigators Group. Relationship between knee pain and the presence, location, size and phenotype of femorotibial denuded areas of subchondral bone as visualized by MRI. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1214-22.
10. Roemer FW, Eckstein F, Hayashi D, Guermazi A. The role of imaging in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:31-60.
11. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, Aliabadi P, McLennan CE, Felson DT. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ*. 2012;345:e5339.

Нейрофизиология и патофизиология боли в суставах: нервы, рецепторные поля, сенситизация

Профессор, д.м.н. **Ганс-Георг Шейбл** (Hans-Georg Schaible, Prof. Dr. med.)

Заболевания суставов являются значимыми источниками острой и хронической боли. К наиболее частым причинам относятся остеоартроз, ревматоидный артрит, подагра и другие формы артрита, а также спортивные травмы. Обычно, пациенты страдают от боли при ходьбе, но на поздних стадиях может возникать боль в покое (Philipps and Clauw, 2013; Schaible, 2012).

Суставы иннервируются толстыми миелинизированными Аβ-волокнами (имеют инкапсулированные окончания), тонкими миелинизированными Аδ-волокнами, немиелинизированными чувствительными С-волокнами и симпатическими постганглионарными С-волокнами. Подавляющее большинство Аβ-волокон и около половины Аδ-волокон не являются ноцицептивными, поскольку они демонстрируют значительный ответ на нейтральные раз-

дражители, в частности, движения в рабочем диапазоне. В противоположность, другие Аδ-волокна и большинство С-волокон являются ноцицептивными, поскольку они кодируют преимущественно или исключительно болевые импульсы к суставу.

Кроме того, часть чувствительных С-волокон являются «тихими» ноцицепторами, не отвечающими на какие-либо раздражители, применяемые к здоровому суставу. Чувствительные окончания ноцицептивных волокон расположены во всех структурах сустава, за исключением хряща, который не иннервируется (Schaible, 2013).

При заболеваниях сустава, таких как артрит, ноцицепторы сустава сенситизируются к механическим раздражителям. Их порог возбуждения снижается к диапазону нейтральных раздражителей, и их ответ на надпороговые

раздражители значительно увеличивается. Кроме того, «тихие» ноцицепторы также становятся механочувствительными (Schaible, 2013). Процесс сенситизации запускается с помощью медиаторов воспаления, которые действуют на мембраны рецепторов в ноцицептивных окончаниях, тем самым активируя вторичные мессенджеры, которые приводят ионные каналы передачи импульса и потенциалзависимые ионные каналы в более легковозбудимое состояние.

Медиаторы воспаления, такие как брадикинин и простагландин E₂, вызывают быстропроходящую сенситизацию с латентным периодом несколько минут. Провоспалительные цитокины, в частности ФНО-α, интерлейкин-6 и интерлейкин-17 вызывают медленно развивающуюся, но длительную сенситизацию на механические раздражители (Schaible 2013, 2014). Другим медиатором, обладающим длительным гиперальгезическим эффектом в суставе, является фактор роста нерва (ФРН) (Ashraf et al. 2014). Ноцицепторы в суставе также экспрессируют рецепторы для медиаторов, которые обладают ингибирующими свойствами (например, рецепторы для опиоидов и соматостатина) (Schaible, 2013).

Ноцицепторы суставов синаптически активируют нейроны спинного мозга. Обычно, нейроны спинного мозга с выходным импульсом от сустава демонстрируют конвергентные импульсы от сустава и прилежащих мышц, и многие из них также получают импульсы с кожи. Конвергенция является основой распространения боли к областям за пределами сустава в результате его болевой стимуляции (Arendt-Nielsen et al., 2014). Важно, что повышенный выходной сигнал от сустава после периферической сенситизации запускает процесс центральной сенситизации, при котором нейроны спинного мозга с выходным сигналом от воспаленного сустава становятся гипервозбудимыми. На данной стадии нейроны демонстрируют снижение порогов возбудимости в отношении механических раздражителей, действующих на сустав, более сильный ответ на надпороговые стимулы и часто обнаруживают расширение рецепторных полей (Schaible, 2013). Спинальная сенситизация зависит от NMDA и других рецепторов; также в процесс могут вовлекаться глиальные клетки (Ogbonna et al., 2013). Спинальная сенситизация приводит к расширению гиперальгезических областей в нижней конечности — типичное явление при значительной боли в суставе у пациентов. (Arendt-Nielsen et al., 2014).

Нейроны восходящих путей спинного мозга с выходными импульсами от сустава активируют корковый болевой

матрикс, тем самым индуцируя сознательное ощущение боли (Kulkarni et al., 2009). Кроме того, они активируют миндалевидное тело, которое участвует в передаче чувства страха (Neugebauer et al., 2004). Восходящие ноцицептивные пути и корковая передача усиливают активность нисходящих путей, способствующих нисходящему торможению. В то время, как нисходящее торможение усиливается при острых стадиях артрита, некоторые формы нисходящего торможения, диффузный болевой тормозной контроль, становятся неэффективными при хронической суставной боли (Arendt-Nielsen et al., 2014; Kosek and Ordeberg, 2000). Таким образом, в дополнение к периферической и центральной сенситизации, снижение нисходящего торможения вносит вклад в сохранение состояния сенситизации, которое обнаруживается у многих пациентов с заболеваниями суставов.

Литература:

1. Arendt-Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, Petersen KK, Graven-Nielsen T, Hoeck HC, Simonsen O, Siebuhr AS, Karsdal M, Bay-Jensen AC. Association between experimental pain biomarkers and serologic markers in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:3317-26.
2. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA. Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1710-8.
3. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following surgical pain relief. *Pain* 2000;88:69-78.
4. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, Boyle Y, El-Deredey W, Jones AK. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum* 2007;56:1345-54.
5. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004;10:221-34.
6. Ogbonna AC, Clark AK, Gentry C, Hobbs C, Malcangio M. Pain-like behavior and spinal changes in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis in C57Bl/6 mice. *Eur J Pain* 2013;17:514-26.
7. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2013;65:291-302.
8. Schaible H-G. Joint Pain: Basic Mechanisms. In Wall and Melzack's *Textbook of Pain*, sixth edition, edited by SB McMahon, I Tracey, M Koltzenburg, DC Turk. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2013, pp. 609-619.
9. Schaible H-G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:470.
10. Schaible H-G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Reports* 2012;14:549-56.

Визуализация боли в суставах и вклад генерализованной боли и гиперчувствительности

К.м.н., д-р **Такахиро Ушида** (Takahiro Ushida, MD, PhD)

Высокая частота встречаемости суставной боли влияет на качество повседневной жизни людей во всем мире. Дегенеративное заболевание суставов (остеоартроз) является частой причиной хронической боли, особенно среди лиц старших возрастных групп. Разрушение хряща и из-

мененная биомеханическая нагрузка, а также ассоциированное воспаление синовиальной оболочки/околосуставной мышечный дефанс учитываются, главным образом, ввиду механизмов, лежащих в основе суставной боли. Однако, недавно проведенные исследования показали, что

определенные нейрофизиологические механизмы играют важную роль в развитии хронической боли в суставах.

Чтобы приступить к диагностике и лечению суставной боли, выполняется диагностическая визуализация в лечебных учреждениях, подобных таковым, специализирующимся на ортопедии и ревматологии, наряду с данными физикального и гематологического исследования. Однако, оценка интенсивности боли у пациента редко проводится традиционным рентгенологическим методом. В одном крупном эпидемиологическом исследовании было выявлено, что приблизительно в одной трети случаев, в которых были выявлены положительные рентгенологические признаки остеоартроза коленного сустава и поясничного спондилеза, обнаруживаются болевые симптомы [1, 2].

В доклинических исследованиях патологии суставов после процедуры воздействия на сустав болевого раздражителя в виде сгибания и разгибания регистрировался «выстрел» нейрона (патологическая генерация электрического импульса) от первичных афферентов [3]. Подобные картины нейрональных «выстрелов» обнаруживались от воспаленных и обездвиженных суставов [4]. Более того, при регистрации сигналов от нейронов задних рогов спинного мозга было выявлено расширение рецептивного поля нейронов и сниженный порог к кожным механическим раздражителям после острого и хронического воспаления в суставе [5, 6]; об этих изменениях в свойствах нейронов сообщалось также после контрактуры сустава [7].

В этих условиях наблюдаются активация глиальных клеток спинного мозга, высвобождение некоторых типов цитокинов и нейротрансмиттеров. Наряду с этим, болевое поведение демонстрирует также снижение болевого порога на стороне, противоположной повреждению. Подобные наблюдения характерны и для человека [8].

Поскольку боль в суставе является «неприятным чувством и переживанием, ощущаемым в головном мозге», проводились различные функциональные визуализирующие исследования головного мозга, которые продемонстрировали функциональные изменения у пациентов с суставной болью.

При фМРТ-исследовании воздействия давления, применяемого к болевому участку коленного сустава, пораженного ОА, была показана двусторонняя активность таламуса, вторичной соматосенсорной коры (SIL), островка, дополнительной моторной области (SMA), передней части поясной извилины (АСС) и медиальной лобной извилины, а также односторонняя активность в правой части скорлупы и левой части миндалинного тела [9]. Данная схема активности значительно отличается от связанной с болью активности, наблюдаемой у пациентов с хронической болью в спине, но схожа с активностью при острой боли у здоровых лиц. Это свидетельствует о том, что проявления сенситизации при суставной боли имеют место по всей нервной системе.

За последнее время центральная генерализованная боль и гиперчувствительность были признаны как важные по-

ложения для понимания хронической суставной боли. Анализ нейронной сети головного мозга у пациентов с помощью фМРТ в состоянии покоя выявил, что сеть пассивного режима работы головного мозга (установленная область головного мозга, участвующая в слежении за внутренней средой с целью обнаружения значимых событий) показывает более сильную связь с инсультной корой, областью головного мозга, которая, как известно, обрабатывает спровоцированную боль у лиц, страдающих от хронических болевых состояний, в частности, фибромиалгии [10]. Кроме того, функциональное изменение прилежащего ядра и дисфункция системы торможения боли (околоводопроводное серое вещество в мозге и т.д.) приводят к неадекватному регулированию боли и способствуют ее хронизации [11]. Поскольку фибромиалгия часто сопровождается полиартралгией, важно помнить о лежащей в основе центральной генерализованной боли и гиперчувствительности при назначении лечения.

Литература:

1. Yoshimura, N., et al., Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Journal of bone and mineral metabolism*, 2009. 27(5): p. 620-628.
2. Yoshimura, N. and H. Oka, ROAD(Research on Osteoarthritis Against Disability) research report. The University of Tokyo 22nd Century Medical & Research Center Report, 2007.
3. Schaible, H.G. and B.D. Grubb, Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*, 1993. 55(1): p. 5-54.
4. Okamoto, T., Y. Atsuta, and S. Shimazaki, Sensory afferent properties of immobilised or inflamed rat knees during continuous passive movement. *J Bone Joint Surg Br*, 1999. 81(1): p. 171-7.
5. Grubb, B., R. Stiller, and H.-G. Schaible, Dynamic changes in the receptive field properties of spinal cord neurons with ankle input in rats with chronic unilateral inflammation in the ankle region. *Experimental brain research*, 1993. 92(3): p. 441-452.
6. Neugebauer, V. and H.-G. Schaible, Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee. *Journal of Neurophysiology*, 1990. 64(1): p. 299-311.
7. Ushida, T. and W.D. Willis, Changes in dorsal horn neuronal responses in an experimental wrist contracture model. *Journal of orthopaedic science*, 2001. 6(1): p. 46-52.
8. Graven-Nielsen, T., et al., Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum*, 2012. 64(9): p. 2907-16.
9. Baliki, M.N., et al., A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis. *Mol Pain*, 2008. 4: p. 47.
10. Napadow, V., et al., Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(8): p. 2545-55.
11. Vachon-Preseau, E., et al., Acute stress contributes to individual differences in pain and pain-related brain activity in healthy and chronic pain patients. *J Neurosci*, 2013. 33(16): p. 6826-33.

Лестница обезболивания ВОЗ: подходит ли она при боли в суставах? От НПВП к опиоидам

К.м.н., д-р **Пэскейл Верн-Сейл** (Pascale Vergne-Salle, MD PhD)

В 1986 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были установлены первые рекомендации по началу лечения онкологической боли. Эти рекомендации, которые были недостаточными, основывались на «лестнице обезболивания» ВОЗ, ступенчатом подходе к использованию анальгетиков в зависимости от выраженности боли. Режим рассматривается с учетом как тяжести боли, так и предполагаемой эффективности анальгетиков. ВОЗ стратифицировала три шага в отношении выбора анальгетических препаратов при данном подходе: Шаг 1 — использование неопиоидных анальгетиков (ацетаминофен или нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП), шаг 2 — применение «слабых» опиоидов (гидрокодон, кодеин или трамадол), шаг 3 — применение сильных опиоидов (морфин, гидроморфон, оксикодон, фентанил или метадон). Дополнительные препараты (вспомогательные) необходимо использовать для снижения тревожности.

Данный терапевтический пошаговый подход привел, прежде всего, к выдвиганию предположения о назначении неопиоидных анальгетиков пациентам с легкой болью, слабых опиоидов пациентам с умеренной болью и сильных опиоидов пациентам с сильной болью. В рекомендациях ВОЗ предложено предписание анальгетиков шага 2 в том случае, если лечение анальгетиками, указанными в шаге 1, оказалось неэффективным, а предписание анальгетиков шага 3 в случаях наличия боли даже при приеме анальгетиков, указанных в шаге 2. Данный подход затем был экстраполирован на неонкологическую боль, в том числе, боль в суставах. При острой суставной боли, интенсивность которой может быстро нарастать, можно сразу начать с назначения сильного опиоида в течение недели для быстрого облегчения боли и затем переключиться на неопиоидные анальгетики, если боль уменьшилась.

В 2015 г. научное общество обсудило данный подход и предложило другие классификации, основанные на клинической эффективности или механизмах боли. Подход, основанный на механизме действия, вероятно, более целесообразен. Дэвид Люсьер (David Lussier) и Пьер Бьюлью (Pierre Beaulieu) в книге Фармакология боли (Pharmacology of Pain) (IASP, 2010) предложили новую рациональную классификацию, в основе которой лежат и механизмы боли, и молекулярные цели анальгетиков. Что касается хронической боли, ноцицептивную боль воспалительного происхождения можно лечить уменьшением воспаления с помощью стероидов или НПВП, невоспалительную ноцицептивную боль — опиоидами и неопиоидными анальгетиками, нейропатическую боль — антидепрессантами или антиконвульсантами, включая специфические лекарственные препараты при определенных клинических ревматологических случаях, в частности, колхицин для лечения подагры. Другой подход от лестницы обезболивания ВОЗ позволяет врачам лечить боль в соответствии с клиническими реалиями и избегать пребывания в рамках терапевтического повышения к более сильным лекарственным препаратам.

Остеоартроз является основной причиной боли у пожилых пациентов, которые часть принимают многочисленные лекарственные препараты при распространенных сопутствующих заболеваниях, которые необходимо учитывать при выборе анальгетиков. В ранее опубликованных руководствах и недавно вышедшие рекомендации OARSI (Международное сообщество по изучению остеоартроза) надлежащее лечение определялось в виде приема ацетаминофена, НПВП и дулоксетина, в зависимости от сопутствующей патологии. Виды лечения, которые рассматривались как ненадлежащие, включали опиоидные анальгетики. Опиоидные анальгетики должны предписываться только пациентам с болью, трудно поддающейся лечению, с наличием противопоказаний к рекомендованным видам лечения или пациентам, ожидающим ортопедической хирургии или в случае невозможности хирургического вмешательства.

Боль при остеоартрите имеет ряд характеристик, указывающих на разные механизмы, лежащие в ее основе. Некоторые пациенты описывают свою боль как нейропатическую с предположительной периферической или центральной сенситизацией. У пациентов с данным фенотипом лечение может быть нацелено либо на уменьшение периферической или центральной сенситизации, либо на усиление нисходящей ингибирующей активности (например, антиконвульсанты, антидепрессанты или капсаицин).

При воспалительных ревматических заболеваниях оптимальным видом лечения боли являются НПВП или кортикостероиды. Опиоиды и неопиоидные анальгетики назначаются преимущественно, при механической боли, индуцированной разрушением сустава. В настоящее время лечение биопрепаратами также является частью терапевтического подхода, направленного на лечение боли при воспалительных ревматических заболеваниях и может рассматриваться наряду с антиноцицептивными анальгетиками. В отношении микрокристаллического артрита для оптимального лечения необходимы НПВП, колхицин или кортикостероиды, согласно рекомендациям EULAR (Европейская противоревматическая лига) при накоплении кальция пирофосфата и третьего составляющего для развития подагры.

При фибромиалгии неопиоидные и слабые опиоидные анальгетики приводят только к небольшому облегчению боли. Несмотря на то, что интенсивность боли у этих пациентов высока и теоретически должна приводить к назначению сильных опиоидов, согласно лестнице ВОЗ, доказательство эффективности отсутствует, и врачи должны рассматривать другие варианты лечения. Рекомендованным видом лечения чаще всего являются модуляторы нисходящего ингибирования.

В заключении, лестница обезболивания ВОЗ не является подходящей для лечения острой или хронической боли в суставах. Дальнейшей перспективой является более углубленная характеристика разных механизмов боли в суставах и применение лекарственных препаратов в соответствии с их молекулярными целями.

Литература:

1. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 2014; 22: 363-388.
2. Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 328-35.
3. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 571-5.
4. Lussier D and Beaulieu P. Toward a rational taxonomy of analgesic drugs. *Pharmacology of pain*, Pierre Beaulieu, David Lussier, Frank Porreca, Anthony H Dickenson. Ed IASP Press 2010: p27-42.
5. Marchand S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 285-309.
6. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X et al; French Society for Rheumatology. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 287-97.
7. Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M, Javier RM, Perrot S. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : «Les recommandations de Limoges 2010». *Douleurs* 2012;13:259-75.

НОВИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ В СУСТАВАХ

Дэвид Уолш, член Королевского терапевтического колледжа, к.м.н. (David Walsh FRCP, PhD)

Остеоартроз (ОА) все еще остается частым источником боли, психологического стресса и нетрудоспособности среди населения старших возрастных групп. ОА, поражающий опорные суставы, в частности, коленный или тазобедренный, ограничивает подвижность и физическую активность, тогда как поражение суставов верхних конечностей влияет на повседневную деятельность. Боль при ОА появляется в результате сложных взаимодействий между патологическими нарушениями в суставе, процессингом нервных импульсов и психологическим контекстом. Часто для адекватного управления болью необходима комбинация подходов. Лечение может облегчить боль в суставах путем модификации основного заболевания (например, с помощью биологических препаратов, применяемых при ревматоидном артрите), однако часто такие болезнь-модифицирующие препараты не доступны, поэтому приоритетным является симптоматическое лечение.

В некоторых опубликованных руководствах обобщены имеющиеся в настоящее время доказательства благоприятного действия ряда методов лечения при ОА. Физические упражнения, ортопедические устройства, местные или системные обезболивающие препараты, внутрисуставные инъекции, психологические подходы и операции по замене сустава могут помочь некоторым пациентам с болью при ОА. Несмотря на это, многие люди с ОА используют лишь часть из приведенных методов лечения, а иногда не применяют ни один из них.

Низкие показатели приема лекарственных препаратов могут отражать сложности с доступом к ним или получение неадекватной информации о выборе лечения. Решения начать или продолжить специфическое лечение всегда подвержены влиянию баланса между ожидаемой пользой и нежелательными явлениями. Низкая эффективность или неприятные, а иногда и серьезные с медицинской точки зрения побочные эффекты могут также ограничить лечение. В настоящее время ведется значительная научно-исследовательская работа, направленная на улучшение переносимости лечения и уменьшение частоты нежелательных явлений. Например, при приеме новых опиатов можно достигнуть более значительного улучшения при меньшей степени выраженности нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, когнитивных расстройств или риска зависимости. Способ, с

помощью которого вводятся обезболивающие лекарства, играет важную роль. Системных нежелательных явлений можно избежать за счет местного введения. Обезболивающий эффект при внутрисуставных инъекциях глюкокортикоидов, к примеру, может быть пролонгирован. Местные ингибиторы циклооксигеназы обладают более низкой склонностью вызывать нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы по сравнению с препаратами для перорального применения и при этом могут обеспечить достаточное обезболивание при ОА коленного сустава или суставов кисти.

Недавно опубликованные клинические исследования блокирующих антител, направленных на фактор роста нервов (anti-NGF) поддерживают предполагаемую значимость периферической сенситизации при ОА боли и иллюстрируют потенциальные возможности применения биологических препаратов для лечения при данном виде боли. Эти препараты плохо проникают в центральную нервную систему и больше направлены на периферические механизмы боли. Это что позволяет предотвратить нежелательные явления, такие как бессонница и тошнота, связанные с центральным механизмом действия, что наблюдается, например, при приеме опиоидов. Вклад обновления субхондральной кости в появление боли при ОА был подтвержден в недавно проведенном клиническом исследовании, которое показало уменьшение боли при подавлении остеокластов с помощью бисфосфонатов.

Боль при ОА обычно описывается словами, свойственными нейропатической боли, увеличивая вероятность того, что нейропатический компонент может вносить свой вклад в развитие симптомов ОА. Повреждение нервов может явиться результатом хирургического вмешательства на суставе, объясняя некоторую персистенцию боли после артропластики коленного сустава, хотя симптомы, похожие на нейропатические, могут также развиваться и в следствие наличия общих механизмов между ОА и нейропатической болью. Дулоксетин показал эффективность в отношении как ОА, так и нейропатической боли. Менее убедительные результаты при ОА в отношении других видов фармакологического лечения нейропатического компонента боли могут свидетельствовать о том, что общие механизмы боли применимы только

к подгруппе пациентов с ОА. Лучшее фенотипирование боли даёт потенциал для отбора пациентов в группы, для которых существующие методы лечения могут давать лучший результат, чем предполагалось в рандомизированных контролируемых испытаниях с неселективным отбором.

Психологические методы могут помочь пациентам уменьшить боль при ОА. Психологический стресс может усилить как восприятие, так и значимость боли, а когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) может улучшить управление болью. Психологический стресс также является ключевым предиктором неблагоприятных исходов хирургического вмешательства, а КПТ может усилить положительные ответы на неопсихологические вмешательства. Последние разработки в области психологических подходов к управлению болью, включая терапию принятия и приверженности, могут также иметь место в управлении болью при ОА.

Результаты, полученные во многих рандомизированных контролируемых испытаниях, направленных на уменьшение боли при ОА говорят о том, что плацебо-вмешательства могут иметь значительный анальгетический эффект. Согласно проведенным оценкам, ответ на плацебо обуславливает приблизительно 50% анальгетического действия лекарственных препаратов при ОА. Ответ на плацебо в клинических исследованиях отражает контекст, в котором используются методы лечения, и этот контекст может модулировать ответ на анальгетики в клинической

практике. Ключевые факторы контекста могут включать представления пациента о боли и лекарственных препаратах, психологическом стрессе, одновременном или последовательном лечении, а также сопутствующих заболеваниях. Оптимизация данного контекста с целью увеличения анальгетического эффекта обладает большим потенциалом для облегчения страданий пациентов с ОА.

Литература:

1. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010;363:1521-31
2. Laslett LL, Dore DA, Quinn SJ, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1322-8.
3. Moreton, BJ, Tew, V, das Nair, R, Wheeler, M, Walsh, DA, Lincoln, NB. Pain phenotype in patients with knee osteoarthritis: classification and measurement properties of painDETECT and self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale in a cross-sectional study. *Arthritis Care Res*. 2015;67:519-28.
4. Pincus, T, Holt, N, Vogel, S, Underwood, M, Savage, R, Walsh, DA, Taylor, SJC. Cognitive and affective reassurance and patient outcomes in primary care: a systematic review. *Pain* 2013, 154, 2407-16
5. Osteoarthritis: Care and management in adults. National Institute for Health and Care Excellence, London 2014
6. Zhang W, Robertson J, Jones AC, Dieppe PA, Doherty M. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;67(12):1716-1723.

Боль в суставах в детском возрасте

Жаки Клинич, Член Королевского колледжа педиатрии и здоровья детей, **Дженнифер Н. Стинсон**, к.м.н., д-р **Лаура Е. Шэнберг**, д-р **Эми Голтни** и к.м.н., **Карл Л фон Байер** (Jacqui Clinch, FRCPCH, Jennifer N. Stinson PhD, Laura E. Schanberg MD, Amy Gaultney MD, and Carl L. von Baeyer, PhD)

Боль в суставах часто встречается в детском возрасте. Как воспалительные, так и невоспалительные причины могут вызывать боль в суставах. К наиболее распространенным состояниям в отношении мышечно-скелетной боли, наблюдаемым в амбулаторно-поликлиническом учреждении у детей, относятся артралгии коленного сустава (33%) и других суставов (голеностопных, запястных и локтевых, 28%).

Большинство жалоб по своей природе являются безобидными и обусловлены травмой, перегрузкой или особенностями развития, включая чрезмерную подвижность и доброкачественные ночные боли в конечностях в детском возрасте (ранее известные как «боли в конечностях у растущего ребенка»). Причиной продолжительных болей в суставах могут быть инфекции, обусловленные, в частности, стрептококком группы А (включая ревматическую лихорадку), вирусом гриппа, хламидиями, сальмонеллами, шигеллами, кампилобактером, болезнью Лайма, вирусом Эпштейн-Барр, остеомиелит, септический артрит и туберкулез.

Боль в суставах может быть связана с хроническими заболеваниями, в частности ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и другими ревматическими болезнями, а также с такими заболеваниями, как рак. Боль в суставах также наблюдается при хронических широко распространенных болевых синдромах: при ювенильной фибромиалгии, синдроме Элерса-Данлоса и комплексном региональном болевом синдроме.

Значение

У детей, которые страдают от боли в суставах, могут наблюдаться нарушение физического, эмоционального, социального и ролевого функционирования, а также расстройств сна и утомляемость. Оказывается, усиленное стрессовое воздействие и подавленное настроение у детей и лиц, осуществляющих уход за ними, являются значительными факторами риска развития хронических мышечно-скелетных болевых синдромов в детстве.

Дети младшего возраста могут адаптироваться к боли в суставах путем уменьшения использования сустава и, следовательно, жалоб на боль. Поэтому для всесторонней оценки необходимы наблюдение и полное обследование. Это особенно важно из-за развивающегося опорно-двигательного аппарата детей; боль в суставах может привести к развитию нарушения походки, мышечных судорог и болей в других суставах вследствие измененной нагрузки и положения.

Диагноз

Боль в суставах в детском возрасте можно адекватно оценить в контексте ребенка и семьи, поэтому желателен междисциплинарный подход. Собственный рассказ пациента является основным источником информации о боли и должен учитываться наряду со знанием клинической ситуации и наблюдением за поведением.

Красные флаги: Боль в костях или суставах в ночное время с наличием или отсутствием системных признаков

должна настораживать клиницистов в целях исключения злокачественности. Другие диагнозы, такие как инфекция или постинфекционные осложнения, мукополисахаридоз, гипотиреозидизм и умышленно нанесенная травма также должны учитываться при дифференциальной диагностике, дополняясь тщательной историей болезни и обследованием.

Лечение

Доброкачественные боли в суставах лучше всего лечатся медработниками, оказывающими первичную медицинскую помощь, которые могут предоставить информацию членам семьи, при необходимости назначить простые анальгетики, режим физических упражнений и дать рекомендации по улучшению гигиены сна. Для детей и подростков важно сохранять обычную повседневную активность, включая посещение школы.

В дополнение к интенсивному воздействию на биологическую основу исходного заболевания (при наличии) клиницисты должны учитывать междисциплинарный подход, чтобы обратить внимание на воздействие боли на ребенка и семью. Биопсихосоциальная модель боли даёт хороший базис, но основе которого можно управлять хронической болью в суставах независимо от этиологии.

Хроническую боль в суставах необходимо лечить с помощью подхода «МПФ» — медикаментозная, психологическая и физическая терапия — для оптимизации функции и предотвращения развития нетрудоспособности, связанной с болью.

В некоторых рандомизированных контролируемых испытаниях была показана польза разных вариантов психотерапии у детей с хронической болью в целом, однако имеется недостаточно доказательств в отношении эффективности лечения у детей с хронической болью в суставах.

При лечении детей с ювенильной фибромиалгией когнитивно-поведенческая терапия значительно снижает функциональную нетрудоспособность по сравнению с образовательными воздействиями. У детей с ЮИА когнитивно-поведенческая терапия продемонстрировала противоречивые результаты в отношении облегчения боли и функциональной нетрудоспособности. Однако, недавно проведенное рандомизированное контролируемое поисковое исследование у подростков с артритом по-

казало снижение средней еженедельной интенсивности боли у подростков, принимающих участие в интернет- и телефонных программах самостоятельного управления болью.

Литература:

1. Bromberg MH, Connelly M, Anthony KK, Gil KM, Schanberg LE. Self-reported pain and disease symptoms persist in juvenile idiopathic arthritis despite treatment advances: an electronic diary study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:462-469.
2. Clinch J, Eccleston C. Chronic musculoskeletal pain in children: assessment and management. *Rheumatology* 2009;48:466-474.
3. Connelly M, Schanberg L. Latest developments in the assessment and management of chronic musculoskeletal pain syndromes in children. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:496-502.
4. Connelly M, Bromberg MH, Anthony KK, Gil KM, Franks L, Schanberg LE. Emotion regulation predicts pain and functioning in children with juvenile idiopathic arthritis: an electronic diary study. *J Pediatr Psychol* 2012;37:43-52.
5. Kashikar-Zuck S, Ting TV, Arnold LM, Bean J, Powers SW, Graham TB, Passo MH, Schikler KN, Hashkes PJ, Spalding S, Lynch-Jordan AM, Banez G, Richards MM, Lovell DJ. Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: a multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2011;64:297-305.
6. Lalloo C, Stinson JN. Assessment and treatment of pain in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:315-330.
7. Lavigne JV, Ross CK, Berry SL, Hayford JR, Pachman LM. Evaluation of a psychological treatment package for treating pain in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1992;5:101-110.
8. Lowe RM, Hashkes PJ. Growing pains: a noninflammatory pain syndrome of early childhood. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:542-549.
9. Palermo T M, Eccleston C, Lewandowski AS, Williams AC, Morley S. Randomized controlled trials of psychological therapies for management of chronic pain in children and adolescents: An updated meta-analytic review. *PAIN* 2010;148:387-397.
10. Stinson JN, McGrath PJ, Hodnett ED, Feldman BM, Duffy CM, Huber AM, Tucker LB, Hetherington CR, Tse SM, Spiegel LR, Campillo S, Gill NK, White ME. An internet-based self-management program with telephone support for adolescents with arthritis: a pilot randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2010;37:1944-1952.