

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ БОЛЮ

В НОМЕРІ:

- Ліки, біль та харчування. Чи є зв'язок?
- Роль статевих гормонів у сприйнятті болю
- Болить спина? - Випийте антибіотик!
- Матеріали Всесвітнього та Європейського року проти болю в суглобах

ДЗ «ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ» (М.РУБІЖНЕ)
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ З ВИВЧЕННЯ БОЛЮ
УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ БОЛЮ

№2(6), 2016

Український журнал болю

Украинский журнал боли

Ukrainian Journal of Pain

Офіційне видання
Української асоціації з вивчення болю



Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у 2011 році
Періодичність виходу: 4 рази на рік

ISSN: 2303-9736

www.journal.pain.ua

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
БОЛЮ

Український журнал болю
Українский журнал боли
Ukrainian Journal of Pain

№2 (6), 2016

ISSN: 2303-9736

Передплатний індекс 97834

Міжнародний спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал
International specialized peer-reviewed
scientific-practic journal

Заступник головного редактора:
Романенко В.І.

Відповідальний секретар:
Буднік Н.В.

Рекомендовано до друку та поширення через мережу internet
рішенням Вченої ради ДЗ «Луганський державний медичний
університет» (м. Рубіжне), протокол №1 від 30.08.2016

Адреса для звернень:

3 питань передплати: journal@pain.in.ua
Тел. +38 (095) 100-4655

3 питань розміщення реклами:
reklama@pain.in.ua

Співзасновники:

ДЗ «Луганський державний медичний університет»
(м. Рубіжне), Українська асоціація з вивчення болю, Український
інститут болю Українською, російською та англійською мовами

Реєстраційне посвідчення КВ № 22000-11900ПР
видано Міністерством юстиції України 23.03.2016 р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний. Тираж 2 000 прим.

Адреса редакції:

вул. Магнітогорська 1а, літера 2, офіс 20, Київ, 02606
Тел.: +38(095) 100-46-55, E-mail: journal@pain.in.ua
(Тема: До редакції «Українського журналу болю»)
www.journal.pain.in.ua

Видавець:

Українська асоціація з вивчення болю

Адреса для листування:

вул. Магнітогорська 1а, літера 2, офіс 20, Київ, 02606
Адреса реєстрації: вул. Богомольця 4, Київ, 01024
Тел.: +38(095) 100-46-55, e-mail: journal@pain.in.ua
www.pain.in.ua

Надруковано ПП «Ітек Сервіс»
вул. Шахтарська 9-г, Київ, 04074

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Романенко І.В. (Рубіжне, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бурьянов О.А. (Київ, Україна)
Войтенко Н.В. (Київ, Україна)
Волошин П.В. (Харків, Україна)
Гайко Г.В. (Київ, Україна)
Голяновський О.В. (Київ, Україна)
Давтян Л.Л. (Київ, Україна)
Комаревцев В.М. (Рубіжне, Україна)
Кришталь О.О. (Київ, Україна)
Іоффе І.В. (Рубіжне, Україна)
Мамчур В.І. (Дніпро, Україна)
Міщенко Т.С. (Харків, Україна)
Морозова О.Г. (Харків, Україна)
Овчаренко М.О. (Рубіжне, Україна)
Поворознюк В.В. (Київ, Україна)
Постернак Г.І. (Рубіжне, Україна)
Усатов С.А. (Рубіжне, Україна)
Хімїон Л.В. (Київ, Україна)
Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Гафуров Б.Г. (Ташкент, Узбекистан)
Голубев В.Л. (Москва, Росія)
Гроппа С.О. (Кишинів, Молдова)
Данилов А.Б. (Москва, Росія)
Іванічев Г.О. (Казань, Росія)
Кукушкін М.Л. (Москва, Росія)
Молдовану І.В. (Кишинів, Молдова)
Осипова В.В. (Москва, Росія)
Табеева Г.Р. (Москва, Росія)
Філатова О.Г. (Москва, Росія)
Яхно М.М. (Москва, Росія)
Bart Morlion (Leuven, Belgium)
Chris Wells (Liverpool, UK)
David Kopsky (Amsterdam, Netherlands)
Eija Kalso (Helsinki, Finland)
Fabio Antonaci (Pavia, Italy)
Giustino Varracci (Teramo, Italy)
Hans G. Kress (Vienna, Austria)
Herman O. Handwerker (Erlangen, Germany)
Ivan Milanov (Sofia, Bulgaria)
Jan Keppel Hesselink (Amsterdam, Netherlands)
Judith Paice (Chicago, USA)
Marijana Bras (Zagreb, Croatia)
Per Hanson (Stockholm, Sweden)
Ralf Baron (Keil, Germany)
Reinhard Sittl (Erlangen, Germany)
Ricardo Ruiz-Lopez (Barcelona, Spain)
Roberto Casale (Bergamo, Italy)
Rolf-Detlef Treede (Mannheim, Germany)
Rudolf Likar (Klagenfurt, Austria)
Veljko Dordevic (Zagreb, Croatia)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Відповідальність за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук і інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних чи інших матеріалів дозволено лише за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Всі права захищені

Огляд

- 7 Новые рассуждения на тему мигрени как фактора риска сердечно-сосудистых нарушений и роль гиперинтенсивности белого вещества: все ли золото, что блестит?**
С. Тана, Е. Тафури, М. Тана, П. Мартеллетти, А. Негро, Г. Аффайтати, А. Фабрицио, Р. Костантини, А. Мезетти, М.А. Гиамберардино
- 13 Ліки, біль та харчування. Чи є зв'язок?**
Р.Ф. Белл, Дж. Борзан, Е. Кальсо, Г. Симоннет
- 17 Роль половых гормонов в восприятии боли**
Р.Р. Ильясов, С.Ю. Калинин, А.Б. Данилов

Спеціальна тема

- 21 Переосмысление психогенной модели комплексного регионального болевого синдрома: соматоформные расстройства и комплексный региональный болевой синдром**
Р.Дж. Хилл, П. Чопра, Т. Рикарди

Клінічний випадок

- 25 Деафферентационный ятрогенный нейропатический болевой синдром у больного с постинсультной плечевой периапатропатией**
Е.А. Широков, Е.Л. Лейдерман

Від редакції

- 28 Болит спина? – Выпейте антибиотик!**
В.И. Романенко

Клінічні оновлення

- 30 Экспериментальная оценка боли в суставах у людей**
Ларс Арендт-Нейлсен
- 31 Лечение людей с болью в суставах**
- 32 Биохимические маркеры распада хрящевой и костной ткани, ремоделирования костной ткани и воспаления в суставе**
Карин Луати, Фрэнсис Беренбаум
- 34 Исследование боли при остеоартрите на животных моделях**
Виктория Чепмен
- 35 Оценка боли в суставах и функции суставов в клинике**
Джиллиан Хоукер
- 36 Физическая активность, спорт и боль в суставах**
Ив Генротин

Review

- 7 New arguments on migraine as a risk factor of cardiovascular disorders and role of white matter hyperintensity: is it all gold, that shines?**
С. Tana, E. Tafuri, M. Tana, P. Martelletti, A. Negro, G. Affaitati, A. Fabrizio, R. Costantini, A. Mezzetti and M.A. Giamberardino
- 13 Drugs, pain and food. Is there a connection?**
R.F. Bell, J. Borzan, E. Kalso, G. Simonnet
- 17 Role of sex hormones in pain perception**
R.R. Iljasov, S.Yu. Kalinichenko, A.B. Danilov

Special topic

- 21 Rethinking the psychogenic model of complex regional pain syndrome: somatoform disorders and complex regional pain syndrome**
R.J. Hill, P. Chopra, T. Richardi

Clinical case

- 25 Deafferentated iatrogenic neuropathic pain syndrome in a patient with post-stroke shoulder periartropath**
E.A. Shirokov, E.L. Leyderman

Editorial

- 28 Have back pain? - Take antibiotics!**
V.I. Romanenko

Clinical updates

- 30 Assessing Joint Pain Experimentally in Humans**
Lars Arendt-Nielsen
- 31 Treating People With Joint Pain**
- 32 Joint Biochemical Markers for Cartilage, Bone, Cartilage Degradation, Bone Remodeling, and Inflammation**
Karine Louati
- 34 Animal Models of Osteoarthritis Pain**
Victoria Chapman
- 35 Assessing Joint Pain and Function in the Clinic**
Gillian Hawker
- 36 Exercise, Sports, and Joint Pain**
Yves Henrotin

- 37** **Предрасположенность и другие важные факторы, играющие роль в возникновении боли в суставах**
Грэм Джонс
- 38** **Альтернативные варианты лечения остеоартроза: Факты и доказательства в отношении глюкозаминов и хондроитина**
Питер Джуни
- 39** **Боль в суставах у домашних собак и кошек**
Дункан Лэсселлес
- 41** **Воспалительная боль: Боль при ревматоидном артрите**
Ивон Ли
- 42** **Эпидемиология суставной боли**
Тухайна Неоджи
- 43** **Нейропатические механизмы и симптомы при суставной боли: влияние на оценку и лечение**
Серж Перрот
- 45** **Боль при остеоартрозе: патофизиология, диагностика и лечение**
Серж Перрот
- 46** **Хроническая боль после хирургического вмешательства на суставе**
Кристиан К. Петерсен
- 47** **Визуализация суставов**
Фрэнк Ромер
- 48** **Нейрофизиология и патофизиология боли в суставах: нервы, рецепторные поля, сенситизация**
Ганс-Георг Шейбл
- 49** **Визуализация боли в суставах и вклад генерализованной боли и гиперчувствительности**
Такахиро Ушида
- 51** **Лестница обезболивания ВОЗ: подходит ли она при боли в суставах? От НПВП к опиоидам**
Пэскейл Верн-Сейл
- 52** **Новые возможности лечения боли в суставах**
Дэвид Уолш
- 43** **Боль в суставах в детском возрасте**
Жаки Клинч, Дженнифер Н. Стинсон, Лаура Е. Шэнберг, Эми Голтни, Карл Л. фон Байер
- 37** **Predispositions and Other Important Factors in Joint Pain**
Graeme Jones
- 38** **Alternative Treatment Options for Osteoarthritis: Facts and Evidence on Glucosamines and Chondroitin**
Peter Jüni
- 39** **Joint Pain in Pet Dogs and Cats**
Duncan Lascelles
- 41** **Inflammatory Pain: Rheumatoid Arthritis Pain**
Yvonne Lee
- 42** **Joint Pain Epidemiology**
Tuhina Neogi
- 43** **Neuropathic Mechanisms and Symptoms in Joint Pain: Impact on Assessment and Management**
Serge Perrot
- 45** **Osteoarthritis Pain: Pathophysiology, Diagnosis, and Management**
Serge Perrot
- 46** **Chronic Pain After Joint Surgery**
Kristian K. Petersen
- 47** **Joint Imaging**
Frank W. Roemer
- 48** **Joint Neurophysiology and Pathophysiology: Nerves, Receptive Fields, Sensitization**
Hans-Georg Schaible
- 49** **Visualization of Joint Pain and the Contribution From Widespread Pain and Hypersensitivity**
Takahiro Ushida
- 51** **WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Joint Pain? From NSAIDS to Opioids**
Pascale Vergne-Salle
- 52** **New Treatment Opportunities for Joint Pain**
David Walsh
- 53** **Joint Pain in Childhood**
Jacqui Clinch, Jennifer N. Stinson, Laura E. Schanberg, Amy Gaultney, Carl L. von Baeyer

РЕФЕРАТИВНИЙ ПЕРЕВОД

Новые рассуждения на тему мигрени как фактора риска сердечно-сосудистых нарушений и роль гиперинтенсивности белого вещества: все ли золото, что блестит?

Источник: The Journal of Headache and Pain, 2013, 14, 9

C. Tana^{1,2}, E. Tafuri^{1,2}, M. Tana¹, P. Martelletti³, A. Negro³, G. Affaitati¹, A. Fabrizio^{1,2}, R. Costantini⁴, A. Mezzetti¹ and M.A. Giamberardino^{1,2}

¹ Department of Medicine, "G. D'Annunzio" University of Chieti, and Center of Excellence on Aging, "G. D'Annunzio" University Foundation, Chieti, Italy

² Center of Excellence on Headache, "S.S. Annunziata" Hospital, Chieti, Italy

³ Department of Clinical and Molecular Medicine, Regional Referral Headache Centre, "Sant'Andrea" Hospital, "Sapienza" University, Rome, Italy

⁴ Institute of Surgical Pathology, "G. D'Annunzio" University, Chieti, Italy

Введение

Хотя смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значительно снизилась за последние десятилетия, в основном за счет улучшения первичной профилактики (прекращение курения, изменение диеты и стиля жизни), эти заболевания по-прежнему остаются ведущей причиной преждевременной смерти в развитых странах [1], например, в США они составляют 36,3% случаев [2].

Традиционно факторы риска классифицируют на неизменяемые (пол и возраст) и изменяемые (гипертензия, диабет, курение, нерегулярное питание и отсутствие физической активности) [1–3].

При исследовании INTERHEART типа случай-контроль была обнаружена значимая связь инфаркта миокарда в США с такими факторами, как повышенное соотношение АроВ/АроА1, курение, диабет в анамнезе, гипертензия, ожирение области живота, психологические факторы, отсутствие фруктов и овощей в ежедневном рационе, регулярное употребление алкоголя и отсутствие регулярной физической активности ($p < 0,0001$ для всех факторов риска и $p = 0,03$ для алкоголя) [3]. Роль мигрени как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается уже многие годы, хотя ее роль как фактора риска ишемического инсульта известна. Недавно были проведены исследования для оценки вероятности сердечно-сосудистых явлений у пациентов с мигренью. Кроме того, получены новые данные о роли очагов гиперинтенсивности белого вещества (ГБВ) у больных мигренью [4].

Обзор

Мигрень как независимый фактор риска сердечно-сосудистых явлений: что нового?

Недавние доказательства, опубликованные в литературе для оценки сложных взаимоотношений между мигренью и риском сердечно-сосудистых явлений, а также нарушений мозгового кровообращения было проведено

несколько исследований; гипотеза о возможности такой связи была высказана еще 20 лет назад [5]. В ходе крупного проспективного когортного исследования с участием 27 840 женщин старше 45 лет, страдающих мигренью и не имевших стенокардии и ССЗ при зачислении, за период наблюдения (в среднем 10 лет) было зарегистрировано 580 значительных сердечно-сосудистых явлений [6]. У женщин, страдавших частыми приступами мигрени с аурой (МА), отношение рисков с поправкой на различные факторы составило 2,33 (95%, доверительный интервал (ДИ) 1,21–4,51; $p = 0,01$), для смерти от ишемической болезни сердца — 2,15 (95%, ДИ 1,58–2,92; $p < 0,001$), для серьезных ССЗ — 2,08 (95%, ДИ 1,30–3,31; $p = 0,002$), для инфаркта миокарда — 1,91 (95% ДИ 1,17–3,10; $p = 0,01$), для ишемического инсульта — 1,74 (95%, ДИ 1,23–2,46; $p = 0,002$) и 1,71 (95%, ДИ 1,16–2,53; $p = 0,007$) для стенокардии по сравнению с женщинами без мигрени в анамнезе. Связи мигрени без ауры (МБА) с повышенным риском какого-либо ССЗ не было выявлено [6]. Повышенный риск ишемического инсульта уже был продемонстрирован ранее результатами разных исследований типа случай-контроль [7–9], а в последующем — данными систематического обзора и мета-анализа 14 исследований, опубликованных в период с 1966 г. по июнь 2004 г. (отн. риск 2,16, 95% ДИ 1,89–2,48), которые также показали повышенный риск этих явлений при мигрени как с аурой (отн. риск 2,27, ДИ 1,61–3,19), так и без ауры (отн. риск 1,83, ДИ 1,06–3,15), а также у женщин, использующих оральные контрацептивы (отн. риск 8,72, 5,05–15,05) [10]. Позднее Schurks et al. подтвердили двукратное повышение риска ишемического инсульта у страдающих мигренью, особенно женщин, при мигрени с аурой, в возрасте старше 45 лет, курящих и использовавших оральные контрацептивы. В противоположность предыдущим данным, авторы не обнаружили общей связи между мигренью и инфарктом миокарда, смертью от сердечно-сосудистых заболеваний [11] или, в

другой работе, смертностью по любым причинам, от ССЗ или ишемической болезни сердца (ИБС). Однако они отметили неоднородность включенных в обзор исследований от умеренной до высокой степени [12]. По-видимому, у мужчин мигрень играет основную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с людьми, не страдающими мигренью. Действительно, как показало перспективное когортное исследование, проведенное Kurth et al. в рамках исследования состояния здоровья врачей, в котором приняли участие 20 084 мужчины в возрасте от 40 до 84 лет без ССЗ в момент зачисления, у 1449 мужчин, страдавших мигренью, за период последующего наблюдения (в среднем 15,7 лет) было зарегистрировано 2236 значительных сердечно-сосудистых нарушений. Отношение рисков с поправкой на различные факторы (95% ДИ) составило 1,42 (1,15 – 1,77; $p < 0,001$) для инфаркта миокарда; 1,24 (1,06 – 1,46; $p = 0,008$) для значительных ССЗ; 1,12 (0,84 – 1,50; $p = 0,43$) для ишемического инсульта; 1,15 (0,99 – 1,33; $p = 0,068$) для стенокардии; 1,07 (0,80 – 1,43; $p = 0,65$) для смерти от ишемии сердца и 1,05 (0,89 – 1,24; $p = 0,54$) для коронарного шунтирования по сравнению с теми, кто не страдал мигренью. Таким образом, это исследование подчеркивает большую роль мигрени как фактора риска сердечно-сосудистых нарушений у мужчин, в особенности — инфаркта миокарда. Главным ограничением этого исследования было отсутствие данных об ауре; кроме того, мужской пол сам по себе является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Недавно Gudmundsson et al. снова выдвинули гипотезу о мигрени как независимом от пола факторе риска ССЗ на основании результатов популяционного когортного исследования 18 725 мужчин и женщин, рожденных в 1907 – 1935 гг., которые показали повышенный риск смертности по любой причине (отношение рисков с поправкой на пол и различные факторы 1,21, 95% ДИ 1,12 – 1,30), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (1,27, 1,13 – 1,43), смертности от ишемической болезни сердца (1,28, 1,11 – 1,49) и инсульта (1,40, 1,10 – 1,78) у пациентов, страдающих мигренью с аурой, по сравнению с контрольными субъектами, не страдающими головными болями, при этом у больных мигренью без ауры и страдающих головными болями, не связанными с мигренью, не было выявлено повышенного риска. Авторы также показали, что у женщин, страдающих мигренью, выше риск смертности от заболеваний, не относящихся к сердечно-сосудистым (1,19, 1,06 – 1,35) [14]. Последующий анализ данных по подгруппам в рамках исследования здоровья женщин, в котором приняли участие 39 876 женщин в возрасте от 45 лет, рандомизированных для назначения аспирина в дозе 100 мг через день с целью первичной профилактики ССЗ, показал, что аспирин снижает риск ишемического инсульта (отн. риск 0,76, 95% ДИ 0,63 – 0,93), но не других ССЗ. И наоборот, у пациентов, страдающих мигренью с аурой, рандомизированных в группу аспирина, отмечен повышенный риск инфаркта миокарда (отн. риск 3,72, 95% ДИ 1,39 – 9,95); это было отмечено только среди некурящих и имеющих гипертензию ($p < 0,01$) [15]. Однако другие авторы, наоборот, указали тенденцию к значительному повышению риска венозной тромбоэмболии у пациентов с мигренью (18,9% в сравнении с 7,6% у не страдающих мигренью, $p = 0,031$ с поправкой на пол и возраст) [16].

Общемеханизмы разных заболеваний

Подтверждением предполагаемой связи между мигренью и риском сердечно-сосудистых явлений может стать обнаружение более высоких концентраций некоторых маркеров в сыворотке у страдающих мигренью по

сравнению с контрольными субъектами. Показано, что у больных мигренью повышена концентрация мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP) по сравнению со здоровыми субъектами ($27,0 \pm 28,0$ и $13,2 \pm 8,6$, $p = 0,006$), что позволяет предположить сердечные нарушения в субклинической форме [17]. Кроме того, в сыворотке больных мигренью была обнаружена повышенная концентрация веществ, способствующих воспалению, по сравнению со здоровыми субъектами: Uzar et al. описывают большую концентрацию IL-1 β и IL-6 по сравнению с контролем (для IL-1 β : $5,73 \pm 1,44$ и $4,90 \pm 1,40$ пг/мл соответственно, $p = 0,006$; для IL-6: $3,1 \pm 1,44$ и $2,40 \pm 0,22$ пг/мл соответственно, $p = 0,007$) и меньшие концентрации IL-10 ($3,38 \pm 2,93$ пг/мл), чем у здоровых людей ($6,76 \pm 1,48$ пг/мл) ($p = 0,007$) [17]. Также у больных мигренью, особенно с аурой, отмечено значительное уменьшение числа и функции циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников [18] (предшественников эндотелиальных клеток, участвующих в восстановлении и ангиогенезе в ишемических тканях [19]) по сравнению со здоровыми контрольными людьми и пациентами с головными болями напряжения ($8,6 \pm 10,1$ при МА и $20,4 \pm 22,2$ при МБА, $p = 0,001$; $47,8 \pm 24,3$ при головной боли напряжения в сравнении с МБА, $p < 0,001$). Этот результат, указывающий на снижение способности к миграции и ускоренное старение клеток при мигрени, дает основания полагать, что эндотелиальные клетки-предшественники — еще одна связь между мигренью и риском сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Изменение функции эндотелия у больных мигренью недавно было подтверждено Rodriguez-Osorio et al., которые проанализировали степень дилатации плечевой артерии под действием тока крови, концентрацию пептида, кодируемого геном кальцитонина (CGRP), концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) методом ИФА, содержание стабильных метаболитов оксида азота (NOx) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также количество эндотелиальных клеток-предшественников в периферической крови 47 пациентов с диагнозом эпизодической мигрени, поставленным в соответствии с критериями Международного общества по лечению головной боли (IHS) 2004 г., а также у 23 здоровых лиц; образцы крови отбирали в промежутках между приступами мигрени и во время приступов. У страдающих мигренью количество эндотелиальных клеток-предшественников было ниже, чем у здоровых ($9,4 \pm 5,0$ по сравнению с $17,9 \pm 6,0$; $p < 0,0001$), кроме того, отмечены более высокие концентрации NOx ($1225,2 \pm 466,1$ по сравнению с $671,9 \pm 358,6$ мМ), VEGF ($473,4 \pm 398,7$ по сравнению с $72,6 \pm 56,6$ пг/мл) и CGRP ($164,2 \pm 139,1$ по сравнению с $37,1 \pm 38,5$ пг/мл) ($p < 0,05$); сообщается, что во время приступов концентрации этих маркеров были выше. Интересно отметить, что по мере прогресса мигрени количество эндотелиальных клеток-предшественников снижалось [20]. Изменения у больных мигренью, характерные для сердечно-сосудистых нарушений, также можно объяснить состоянием окислительного стресса, вызванным как повышением концентрации окислителей, так и нарушением антиоксидантных механизмов [21]. Действительно, концентрации малонового диальдегида (МДА) и активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов у страдающих мигренью были значительно выше, чем у здоровых субъектов, как показано Tuncel et al. Активность СОД в подгруппе МА была значительно выше, чем в подгруппе МБА [22]. Была обнаружена значимая корреляция повышенной концентрации 4-гидрокси-2-ноненала у женщин с мигренью по сравнению с контролем (отн. риск для мигрени 4,55) с метаболическим путем оксида азота, метаболизмом

инсулина и липидов [23]. Кроме того, Gupta et al. оценили окислительный стресс у пациентов, страдающих мигренью и головными болями напряжения, исследовав венозную кровь, собранную из латеральной подкожной вены не менее чем через 3 дня после приступа головной боли. Они обнаружили более высокие концентрации малонового диальдегида (МДА) и восстановительной активности плазмы в отношении трехвалентного железа у больных мигренью по сравнению с больными, страдающими головными болями напряжения, и контрольными субъектами ($p < 0,001$). У больных со смешанной мигренью (МА и МБА) восстановительная активность плазмы была значительно выше, чем у больных с МБА (МА и МБА, $p = 0,01$) [24]. Кроме того, показано, что у больных мигренью выше концентрация оксида азота (NO, $35,6 \pm 7,7$, $31,0 \pm 6,2$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,005$) и асимметричного диметиларгинина (ADMA, $0,409 \pm 0,028$, $0,381 \pm 0,044$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,001$) по сравнению с контрольными. Во время приступов концентрация NO и ADMA у больных мигренью была значительно выше, чем у здоровых ($p = 0,015$ и $p = 0,014$ соответственно) [25]. Также в тромбоцитах у больных мигренью отмечены более высокие концентрации пероксинитрита (ONOO-), реакционноспособного окислителя, образующегося из супероксидного аниона и NO, чем у здоровых лиц в группе контроля ($p < 0,001$); предполагалось, что это связано с изменениями текучести и активности мембраны тромбоцитов [26]. И наконец, интересно отметить недавно обнаруженное значительное снижение концентрации N-ацетиласпартата (NAA), сывороточного биомаркера целостности нейронов, синтезирующегося в митохондриях нервной ткани [27], у больных мигренью (0065 ± 0019 моль/л, при наличии ауры снижение было более выраженным) по сравнению с пациентами с головными болями напряжения (0078 ± 0016 моль/л, $p = 0,002$) и

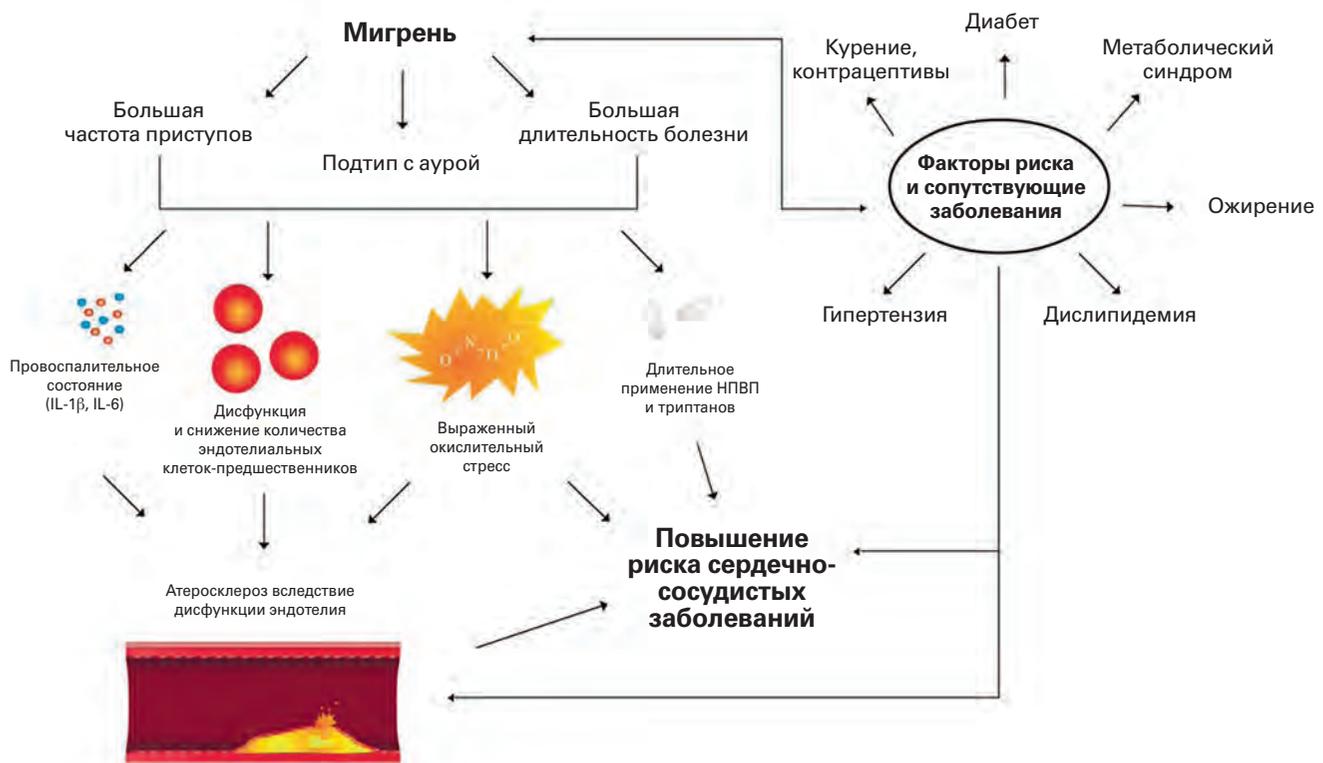
контрольными субъектами (0085 ± 0013 моль/л, $p < 0,0001$) [28]. Возможно, снижение концентрации NAA связано с повышением риска инсульта и прогрессированием мигрени [27]. На рис. 1 показаны механизмы, способные повысить риск сосудистых нарушений у больных мигренью.

Характеристики риска сердечно-сосудистых явлений у больных мигренью и взаимодействия между факторами риска

Фрамингемская шкала оценки риска

У всех взрослых без ССЗ в анамнезе следует оценивать риск сердечно-сосудистых явлений по общим шкалам оценки риска, например Фрамингемской шкале, разработанной для американской популяции. В ней сочетаются различные традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (например, возраст, пол, общий холестерин, холестерин ЛПВП, курение, систолическое артериальное давление, прием антигипертензивных препаратов) для получения простой количественной оценки риска, которой можно руководствоваться при планировании целенаправленных превентивных мер [29, 30]. Было проведено несколько исследований для оценки Фрамингемской шкалы риска в популяции больных мигренью. В недавнем перекрестном популяционном исследовании HUNT приняли участие 48 713 пациентов (в возрасте от 20 лет), при этом у 44 713 (90,5%) был оценен 10-летний риск смерти от ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда по Фрамингемской шкале на основании таких параметров, как артериальное давление (АД), индекс массы тела (ИМТ), общий холестерин и холестерин липопротеидов высокой плотности в сыворотке. Авторы выявили неблагоприятные показатели сердечно-сосудистого риска, что выразилось в повышенной оценке по Фрамингемской шкале как при мигрени с аурой (отн. риск 1,54, 95% ДИ 1,21 – 1,95), так и

Рис. 1. Предположительные механизмы, способные повысить риск сосудистых нарушений у больных мигренью



без ауры (отн. риск 1,17, 95% ДИ 1,04 – 1,32) и при головных болях, не связанных с мигренью (отн. риск 1,17, 95% ДИ 1,10 – 1,26). Как показано выше, риск был более выраженным при мигрени с аурой, что подтверждает ее значимую связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Очень интересным результатом было неизменное повышение оценки по Фрамингемской шкале по мере повышения частоты головных болей. У пациентов с головными болями, не связанными с мигренью, а также мигренью без ауры повышенный риск был связан с образом жизни, например низкой физической активностью, курением и высоким ИМТ; и наоборот, эти факторы не смогли полностью объяснить повышение риска у пациентов, страдающих мигренью с аурой, что позволяет предположить другие механизмы, лежащие в основе повышенного риска при данных типах головной боли [31].

Метаболический синдром и его компоненты

Сложность взаимоотношений между мигренью и риском сердечных заболеваний, а также нарушениями мозгового кровообращения можно частично объяснить более высокой частотой множественных факторов риска у таких пациентов по сравнению с контрольными субъектами; это может свидетельствовать о взаимодействии между этими факторами, усиливающим показатели риска ССЗ у страдающих мигренью. У таких пациентов действительно отмечается большая частота метаболического синдрома, чем в целом по популяции [32, 33], с корреляцией с полом, возрастом, числом провоцирующих факторов, длительностью головных болей в годах и длительностью приступов мигрени [33]. В ходе популяционного исследования генетической эпидемиологии мигрени (GEM) в Нидерландах среди 5755 участников было выявлено 620 страдающих мигренью. По сравнению с контрольными субъектами среди них было больше курильщиков (отн. риск = 1,43 [1,1 – 1,8]) и пациентов с ранним инфарктом миокарда в семейном анамнезе, кроме того, в этой группе была меньше вероятность употребления алкоголя (отн. риск = 0,58 [0,5 – 0,7]). Также у страдающих мигренью с аурой была выше вероятность повышенного артериального давления (систолическое АД > 140 мм рт. ст. или диастолическое АД > 90 мм рт. ст. [отн. риск = 1,76 (1,04 – 3,0)]), худших показателей холестерина (общий холестерин > 240 мг/дл [отн. риск = 1,43 (0,97 – 2,1)], соотношения общего холестерина и холестерина ЛПВП > 5,0 [отн. риск = 1,64 (1,1 – 2,4)]) и более раннего развития ССЗ или инсульта (отн. риск = 3,96 [1,1 – 14,3]), с удвоенным отношением шансов повышенной оценки по Фрамингемской шкале, то есть большим риском ССЗ по сравнению с пациентами, не страдающими мигренью [34].

Липидный состав

С этими данными согласуются результаты недавнего популяционного исследования, проведенного Bigal et al., показавшие, что у страдающих мигренью выше вероятность диагноза гиперхолестеринемии, чем у контрольных субъектов (32,7 и 25,6%, отн. риск 1,4, 95% ДИ 1,3 – 1,5), а также диабета (12,6 и 9,4%, отн. риск 1,4, 95% ДИ 1,2 – 1,6) и гипертензии (33,1 и 27,5%, отн. риск 1,4, 95% ДИ 1,3 – 1,6). Наибольший риск отмечен у пациентов, страдающих мигренью с аурой, однако при мигрени без ауры риск также оставался повышенным, и в обеих группах оценки по Фрамингемской шкале были значительно выше, чем в контрольной группе. После внесения поправки на факторы риска ССЗ, пол, возраст, нетрудоспособность и лечение по-прежнему сохранилась значимая связь мигрени с инфарктом миокарда (отн. риск 2,2, 95% ДИ 1,7 – 2,8), инсуль-

том (отн. риск 1,5, 95% ДИ 1,2 – 2,1) и перемежающейся хромотой (отн. риск 2,69, 95% ДИ 1,98 – 3,23) [35]. Кроме того, у пациентов, страдающих мигренью с аурой, которые участвовали в перекрестном исследовании эпидемиологии сосудистого старения, отмечено значительное повышение концентрации общего холестерина и триглицеридов. Значимой связи между повышенной концентрацией биомаркеров и любым другим типом головных болей не обнаружено [36].

Ожирение

Обнаружено, что ожирение является еще одним важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанным с мигренью, особенно при появлении ежедневных хронических головных болей, высокой частоте и интенсивности приступов мигрени [37 – 39]. Что касается ИМТ, Bigal et al. показали повышение пропорции субъектов с сильными головными болями и вдвое большую частоту случаев в группе с болезненным ожирением (ИМТ > 35 кг/м²) по сравнению с группой нормального веса (ИМТ 18,5 – 24,9 кг/м²; отн. риск 1,9). Действительно, больший ИМТ прямо коррелировал с повышением частоты приступов головной боли [4,4% случаев с 10 – 15 приступами головной боли в группе с нормальным весом, 5,8% в группе с избыточным весом (отн. риск 1,3), 13,6% в группе с ожирением (отн. риск 2,9) и 20,7% в группе с сильным ожирением (отн. риск 5,7)] [38].

Кроме того, показано, что при ИМТ > 35 отн. риск ежедневных приступов мигрени у женщин составляет 3,11 (1,12; 8,67), а среди пациентов с активной формой был отмечен более высокий риск фонофобии и фотофобии, но не мигрени с аурой, который, наоборот, был снижен [39].

Гиперинсулинемия и толерантность к глюкозе

В дополнение к факторам риска, обсуждавшимся выше, появляется все больше доказательств возможной связи изменений метаболизма глюкозы с мигренью и участия этих изменений в ее патогенезе. В исследовании с участием 84 больных мигренью (73 женщины, 11 мужчин), 25 пациентов с головными болями, не связанными с мигренью (20 женщин, 5 мужчин), и 26 здоровых субъектов (24 женщины, 2 мужчин) некоторые авторы показали более высокую концентрацию инсулина у больных мигренью по сравнению с больными, страдающими головными болями других типов ($p < 0,0001$), и контрольными субъектами ($p < 0,0001$), а также самую высокую концентрацию глюкозы в крови у страдающих головными болями с более выраженным различием между страдающими мигренью и контрольными субъектами ($p < 0,0001$), чем между страдающими другими типами головных болей и здоровыми ($p < 0,05$). Таким образом, в этом исследовании гиперинсулинемия оказалась специфической особенностью больных мигренью, чего нельзя сказать о концентрации глюкозы [40]. Кроме того, была отмечена большая частота резистентности к инсулину [33, 41], а также ее корреляция с длительностью приступов мигрени [33]. Сходные данные были получены Gruber et al., которые зачислили для участия в исследовании 120 человек, не страдающих ожирением, в том числе 48 больных мигренью и 72 здоровых добровольцев. Авторы обнаружили высокую концентрацию инсулина у больных мигренью, а также показали связь между связанной с мигренью гиперинсулинемией и усилением активности системы NO в результате стресса [42]. Кроме того, было обнаружено повышение концентрации лептина и GLP-2 у 84 женщин, не страдающих ожирением, коррелировавшее с высокой концентрацией инсулина [43].

Мигрень и субклиническое повреждение органов

Микрососудистые нарушения

Ввиду повышенной восприимчивости больных мигренью к сосудистым нарушениям было бы полезно проведение исследования на субклиническое поражение органов, которое может дополнительно повысить риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных мигренью. Толщина интимы-медии сонной артерии все чаще используется в качестве косвенного маркера атеросклероза [44]. Доказано, что у больных мигренью она выше, чем у здоровых. Тридцати пациентам с эпизодической мигренью по критериям IHS и 60 здоровым субъектам в возрасте от 20 до 40 лет, сопоставимым по полу, возрасту, ИМТ, артериальному давлению и концентрации холестерина, было проведено УЗИ левой общей сонной артерии (ОСА) в реальном времени с черно-белым изображением, показавшее значительно большую толщину интимы-медии у больных мигренью; среднее значение составило $0,493 \pm 0,074$ мм у больных мигренью и $0,409 \pm 0,053$ мм у контрольных субъектов ($p < 0,001$). Авторы исследования пришли к заключению, что риск артериопатии повышается с повторными приступами мигрени, что подтверждает роль тяжести приступов (выражающейся в числе и длительности) в развитии атеросклероза [45]. Кроме того, у больных мигренью отмечена корреляция толщины интимы-медии с систолическим артериальным давлением (САД, $p < 0,01$), концентрацией общего холестерина ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,001$), глюкозы ($p < 0,001$), инсулина ($p < 0,01$) и ИМТ ($p < 0,05$). Дилатация артерии под действием тока крови в ответ на гиперемию, наоборот, отрицательно коррелировала с этими параметрами, особенно САД ($p < 0,001$), ДАД ($p < 0,01$), глюкозой ($p < 0,001$) и инсулином ($p < 0,01$). Концентрация эндотелина плазмы (ЭТ)-1, маркера повреждения эндотелия и атеросклероза, высвобождающегося из гладкомышечных клеток сосудов, у этих пациентов была повышена и коррелировала с длительностью болезни, толщиной интимы-медии, расширением под действием тока крови (%) и другими клинико-лабораторными параметрами (САД, ДАД, концентрация инсулина и глюкозы) [46].

Дополнительное исследование риска атеросклероза в исследовании территориальной популяции также показало, что у пациентов с головными болями выше вероятность ретинопатии, чем у тех, кто не страдает от головных болей (отн. риск 1,49, 95% ДИ 1,05–2,12 для мигрени без ауры; отн. риск 1,38, 95% ДИ 0,96–1,99 для мигрени/других головных болей с аурой; и отн. риск 1,28, 95% ДИ 0,99–1,65 для головных болей других типов), более сильная связь отмечена в подгруппе пациентов без гипертензии и диабета в анамнезе (отн. риск 1,79, 95% ДИ 1,09–2,95 для мигрени/других типов головных болей с аурой; и отн. риск 1,74, 95% ДИ 1,11–2,71 для мигрени без ауры). Наиболее частым описанным симптомом ретинопатии было снижение среднего калибра артериол и венул по сравнению с контролем [47].

Роль очагов гиперинтенсивности белого вещества

Определение, патологическая физиология и клиническая значимость у пациентов нестрадающих от головных болей

Очаги гиперинтенсивности белого вещества можно определить как мелкие, неспецифические, множественные очаги поражения мозга, обычно расположенные в белом веществе вокруг желудочков или в глубоких слоях. Они не оттесняют окружающую паренхиму и обычно выглядят гиперинтенсивными на T2-взвешенных

изображениях в режиме инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости [4]. Микроскопически они характеризуются очагами разрушения миелина, аксонов и олигодендроглии, а также легким реактивным астроцитарным глиозом [48]. Предложено множество теорий для объяснения их формирования, наиболее популярная из которых утверждает, что причиной является неполная ишемия из-за атеросклероза мелких сосудов головного мозга. Действительно, эти изменения связаны главным образом с процессами старения и множественными факторами риска сосудистых нарушений, такими как гипертензия, повышенный ИМТ, гиперхолестеринемия и диабет [48–52]. Другие предложенные теории объясняют это явление дисфункцией гематоэнцефалического барьера из-за незначительных изменений сосудов и последующей хронической диффузией макромолекул и жидкостей в белое вещество; окислительным стрессом, дисфункцией эндотелия и дисфункцией механизмов сосудистой регуляции [48]. Накоплено много данных, указывающих на клиническую значимость этих повреждений у людей, не страдающих от головных болей; действительно, описана связь гиперинтенсивных участков белого вещества с нарушением когнитивной функции (общей познавательной способности, исполнительной функции, скорости умственных процессов и обработки информации), долговременным снижением когнитивной функции, нарушениями движения и падениями, инсультом, смертью, депрессией и недержанием мочи [48, 53–60].

Участки гиперинтенсивности в белом веществе у больных мигренью: новые доказательства

Несколько исследований показали большую распространенность таких изменений у страдающих мигренью (как с аурой, так и без) по сравнению с контрольными субъектами после поправки на факторы риска [61–63].

В ходе исследования, для участия в котором было произвольно выбрано 134 пациента с МБА, 161 с МА и 140 контрольных субъектов из исследования GEM и внесены поправки на тип мигрени, частоту приступов, возраст при возникновении и лечении, Kruit et al. обнаружили гиперинтенсивные очаги в белом веществе мозга у 1 из 140 контрольных субъектов (0,7%), 13 из 295 пациентов с мигренью (4,4%; $p = 0,04$) и немного большего количества (8 из 161; 5,0%) пациентов с МА по сравнению с МБА (5 из 134; 3,7%) [64]. Они обнаружили повышенную частоту изменений белого вещества вокруг желудочков и в подкорковых областях, что согласовалось с предыдущими данными [63], но не отметили инфарктов мозжечка в противоположность их более раннему исследованию. В большинстве случаев (86%) пораженные очаги располагались в области моста [64]. Недавнее исследование аномалий головного мозга при мигрени с анализом эпидемиологического риска (CAMERA), для участия в котором было произвольно выбрано 295 больных мигренью и 140 контрольных субъектов из предыдущей выборки с уже поставленным диагнозом ($n = 6039$), показало большую распространенность субклинических инфарктов в вертебробазиллярном бассейне, особенно у пациентов, страдающих мигренью с аурой [отн. риск 13,7; 95% ДИ 1,7, 112], а также гиперинтенсивных очагов в стволе мозга (4,4 и 0,7%, $P = 0,04$). У женщин с мигренью обнаружен независимый повышенный риск появления очагов гиперинтенсивности в белом веществе (отн. риск 2,1; 95% ДИ 1,0, 4,1). Авторы обнаружили другие интересные результаты, например большую частоту обмороков и

ортостатической недостаточности у пациентов с мигренью, а также у пациентов старше 50 лет усиленное накопление железа в красном ядре ($P = 0,03$) и базальных ганглиях, например бледном шаре ($p = 0,03$) и скорлупе ($p = 0,02$) [65].

Патологическая физиология и клиническая значимость очагов гиперинтенсивности белого вещества головного мозга у больных мигренью

Причина большей частоты обнаружения гиперинтенсивных очагов в белом веществе пациентов с мигренью до сих пор обсуждается; большинство придерживается теории о субклинической ишемии. Высокую распространенность таких явлений у больных с аурой сначала приписывали многократной гиповолемии, которая может привести к локальному снижению перфузии и незначительным повреждениям мозга [4]. Однако в последнее время в качестве объяснения предлагаются изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера за счет активации матриксных металлопротеиназ (ММП) семейства нейтральных металлопротеиназ за счет высвобождения кислородсодержащих свободных радикалов, оксида азота и протеаз во время распространяющейся депрессии, а также самораспространяющейся волны поляризации нейронов и глиальных клеток, приводящей к временной потере мембранных ионных градиентов [66]. Однако эта гипотеза не объясняет появления таких очагов у пациентов с мигренью без ауры, у которых изменения сходны с таковыми у больных мигренью с аурой, но менее выражены [65]. У больных мигренью без ауры появление очагов гиперинтенсивности пытались объяснить большей частотой приступов и большей длительностью болезни [4, 65, 67, 68]. Эти данные согласуются с нашими недавними результатами, показавшими сходную распространенность очагов гиперинтенсивности в белом веществе у пациентов, страдающих мигренью без ауры и головными болями напряжения, и дают основания предполагать значимую связь между частотой (а не интенсивностью) приступов и обнаружением очагов гиперинтенсивности на МРТ [69], а также с данными Kurth et al., которые связали любые сильные головные боли в анамнезе с увеличением объема гиперинтенсивных очагов в белом веществе мозга [70].

Вышеупомянутые эффекты факторов риска, сопутствующие заболевания и другие механизмы (например, дисфункция эндотелия, триптанов с сосудосуживающей активностью) также могут способствовать появлению этих изменений [17–26, 68].

Недавние данные, показавшие возможность прогрессирования таких изменений со временем, в том числе у пациентов, не страдающих головными болями, вызывают некоторые сомнения в их доброкачественной природе: у 8 из 26 пациентов с очагами гиперинтенсивности в белом веществе за период последующего наблюдения средней длительностью 33,2 месяца образовались новые очаги [71]. Однако в противоположность ранее опубликованным данным [72] на данный момент не получено доказательств того, что мигрень, другие первичные головные боли или применение препаратов для лечения мигрени являются факторами риска когнитивной дисфункции или ухудшения когнитивной функции со временем [70, 73]. Кроме того, Serafini et al. указали, что пациенты с очагами гиперинтенсивности в белом веществе реже сообщали о симптомах депрессии, чем пациенты без таких очагов, кроме того, тяжесть депрессии у пациентов с гиперинтенсивными очагами была меньше [74].

Заключение: значение для клинической практики

Растущее число доказательств повышения риска ишемического инсульта при мигрени, особенно при наличии ауры, у пациентов женского пола, курящих, в возрасте старше 45 лет и принимающих оральные контрацептивы [11, 14], недавнее обнаружение защитного эффекта аспирина (выраженного в снижении риска ишемического инсульта при дозе 100 мг через день) [15], а также риска инфаркта миокарда (который, однако, уже оспаривается) [6, 11–13] заставляет усомниться в полностью доброкачественной природе мигрени [75]. У больных мигренью, даже с низким абсолютным риском ССЗ (женщины, возраст до 45 лет), относительный риск может фактически оказаться выше за счет других факторов, например наличия ауры, курения и применения оральных контрацептивов. Следовательно, важно воздействовать на эти факторы, чтобы снизить риск сосудистых нарушений. Кроме того, в связи с большей частотой головных болей и длительным течением мигрень может способствовать отрицательным изменениям метаболического состава, характерным для сердечных заболеваний, что выражается в повышении оценки по Фрамингемской шкале риска [26], повышении риска развития атеросклероза [45], резистентности к инсулину [30, 33] и метаболического синдрома [33], поэтому следует рекомендовать меры, направленные на снижение частоты и тяжести приступов. Целью этих мер является не только облегчение болезненных симптомов, но и улучшение прогноза для таких пациентов, также учитывая, что учащение приступов может быть связано с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и триптанов, оба из которых способны повысить риск сердечно-сосудистых явлений. Однако на данный момент отсутствуют доказательства связи гиперинтенсивных очагов в белом веществе самих по себе с ухудшением когнитивной функции и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных мигренью [70, 73], хотя отмечена возможная положительная корреляция с повышением частоты приступов и длительностью болезни [69, 70]. Если будет доказано, что такие очаги являются показателем риска ССЗ при мигрени, наличие таких очагов, указывающее на субклиническое повреждение органов, может служить маркером для оценки повышенного риска ССЗ у больных мигренью наряду с утолщением интимы-медии сонной артерии и атеросклерозом, применяющимися для оценки во всей популяции. Чтобы сделать окончательные заключения, необходимо провести новые исследования. 📌

Литература

1. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R., Deaton C., Ebrahim S., Fisher M., Germano G., Hobbs R., Hoes A., Karadeniz S., Mezzani A., Prescott E., Ryden L., Scherer M., Syvanne M., Scholte op Reimer W.J., Vrints C., Wood D., Zamorano J.L., Zannad F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J*, 2012, 33, 1635–1701.
2. Redberg R.F., Benjamin E.J., Bittner V., Braun L.T., Goff D.C. Jr, Havas S., Labarthe D.R., Limacher M.C., Lloyd-Jones D.M., Mora S., Pearson T.A., Radford M.J., Smetana G.W., Spertus J.A., Swegler E.W. American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Preventive Cardiovascular Nurses Association ACCF/ AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults // *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (14), 1364–1405.
3. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors

Полный список литературы находится в редакции.

РЕФЕРАТИВНИЙ ПЕРЕКЛАД

Ліки, біль та харчування. Чи є зв'язок?

В обзорі йде мова про вплив їжі на сприйняття, появу чи полегшення болю. Також висвітлюються деякі питання взаємодії їжі з ліками.

Ключові слова: біль, їжа, ліки, харчування.

Джерело: PAIN, 2012, 153,1993–1996

R.F. Bell¹, J. Borzan², E. Kalso³, G. Simonnet⁴

¹ Центр лікування болю та паліативної медицини / Регіональний центр вдосконалення паліативної медицини, університетський госпіталь haukeland університетської, Берген 5021, Норвегія

² Кафедра анестезіології та медицини критичних станів, Університет Джона Хопкінса, Балтімор, Меріленд 21205, США

³ Клініка з лікування болю, кафедра анестезії та інтенсивної терапії, Гельсінський університет, Центральна лікарня та інститут клінічної медицини, медичний факультет, Гельсінський університет, Гельсінкі, Фінляндія

⁴ Hom eostasie-Allostasie-Pathologie-R ehabilitation, CNRS UMR 5287 — INCIA, Institut de Neurosciences cognitives et integratives d Aquitaine, Universite Victor Segalen, Бордо, Франція

Вступ

Необхідність правильного харчування для підтримки здоров'я та профілактики захворювань добре відома. Специфічні потреби в поживних речовинах має центральна нервова система. Наприклад, такі незамінні жирні кислоти як ейкозапентанова, арахідонова, а також триптофан не синтезуються в організмі, а надходять із їжею. Недостатність вітаміну В12 і фолієвої кислоти призводить до периферичної невропатії, а нестача вітаміну D викликає біль в м'язах і кістках. В розвинених країнах, як і раніше, зустрічається цинга, яка супроводжується болем в кістках та м'язах [22,38]. Неправильне харчування — зростаюча проблема в промислових країнах, пов'язана з великою кількістю і доступністю некорисних харчових продуктів [35]. Харчові добавки та здоров'я людини — поняття, які сьогодні починають пов'язувати все частіше. У цьому напрямку проводиться безліч досліджень, в результаті яких виявляється чимало нових фактів. Багато сучасних вчених вважають, що збільшення в раціоні штучних добавок і зменшення споживання свіжих продуктів є однією з основних причин збільшення випадків захворюваності на рак, астму, ожиріння, діабет і депресію. Так, у 2003 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я було опубліковано звіт, присвячений глобальній зміні раціону в результаті урбанізації, індустріалізації і глобалізації ринку та його впливу на розвиток хронічних захворювань [12]. Висококалорійна їжа, збільшення споживання транс-жирів та цукру при зниженому споживанні складних вуглеводів, клітковини, овочів та фруктів, все це відноситься до несприятливих змін в раціоні. Сучасні режими харчування вважаються фактором ризику, і, як зазначає ВООЗ, є основним визначальним фактором хронічних захворювань. Іншими визначальними факторами є розлад харчової поведінки, харчові алергії та дієти для схуднення.

Можливо, тактика правильного харчування зможе підвищити ефективність лікування хронічних захворювань, які супроводжуються болем. Тактика насамперед

повинна бути спрямована на обмеження споживання продуктів, які можуть спричинити біль або знизити ефективність знеболюючих препаратів, а також на забезпечення достатнього надходження вітамінів та незамінних амінокислот, які сприяють зниженню болю.

Баланс співвідношення омега-3/омега-6

В першу половину ХХ століття якість і кількість вживаних жирів значно змінилася. Вживання рослинних жирів збільшилося за рахунок зменшення вживання тваринних жирів. Багато рослинних олій, наприклад соєва, містять омега-6 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), у той же час знизилася споживання омега-3 ПНЖК з риби і морепродуктів. Жирні кислоти омега-6 і омега-3 конкурують за метаболізацію ферментними системами і можуть заміщувати одна одну. Рекомендоване співвідношення омега-6/омега-3 становить від 4:1 до 2:1 [19]. Дослідженнями встановлено, що живий організм не синтезує лінолеву і ліноленову кислоти, вони можуть надходити лише з їжею [4]. Залежно від вихідної жирної кислоти синтезовані ейкозаноїди мають різну структуру і біологічну дію на організм, часто прямо пропорційну. Ейкозаноїди, утворені з омега-3 жирів, а саме з ейкозапентаєнової кислоти, мають протизапальну, протиалергічну дію, розріджують кров і попереджають утворення тромбів, покращують кровообіг, розширюють кровносні судини та знижують артеріальний тиск. Навпаки, ейкозаноїди, синтезовані з арахідонової кислоти (омега-6), сприяють розвитку запалення, алергії, злипанню тромбоцитів і утворенню тромбів, звужують судини. Винятком є простагландин Е1, який утворюється з γ-ліноленової кислоти (омега-6) і має протизапальну дію, уповільнює визволення гістаміну, зменшуючи алергійний компонент запалення. Клінічними дослідженнями доведено, що дефіцит у клітинах есенціальних ПНЖК (особливо омега-3) формує високий потенціал запалення.

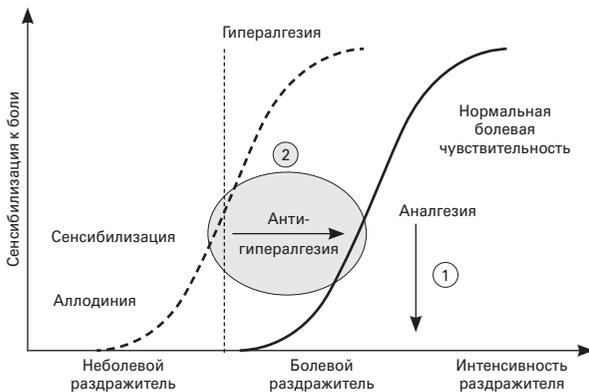
Тому дуже важливим є введення до складу харчових раціонів таких жирових продуктів, які забезпе-

чать необхідний для фізіологічних потреб організму баланс есенціальних кислот омега-6 та омега-3 [6,32]. Співвідношення омега-3/омега-6 в раціоні здатне сильно вплинути на біль, обумовлений запаленням. Відома роль омега-6 ПНЖК при остеоартриті [26]. Недавні результати доклінічних досліджень дають підстави припускати специфічну роль резольвінів, що утворюються з омега-3 ПНЖК, в регуляції каналів з транзиторним рецепторним потенціалом [24]. При системному огляді 17 рандомізованих контрольованих досліджень було зроблено висновок, що додання до раціону омега-3 ПНЖК, за словами пацієнтів, зменшує інтенсивність болю в суглобах, тривалість ранкової скрутості, кількість хворобливих суглобів і частоту споживання нестероїдних протизапальних препаратів при ревматоїдному артриті та болях в суглобах [15].

Рецептори глутамата/N-метил-D-аспартата, харчові поліаміни та магній

Ці нейробиологічні зміни ведуть як до периферичної, так і до центральної сенситизації, сприяючи посиленню [39] переданих больових сигналів, що клінічно проявляється гіпералгезією/аллодинією (рис. 1). Цей процес сприяє розвитку хронічного болю. Зменшення або запобігання центральної сенситизації дає нові можливості для інноваційних терапевтичних стратегій, таких як дієтотерапія, здатних доповнити дію класичних знеболюючих препаратів. Цікаво відзначити, що процеси сенситизації підтримуються нейронними системами, що

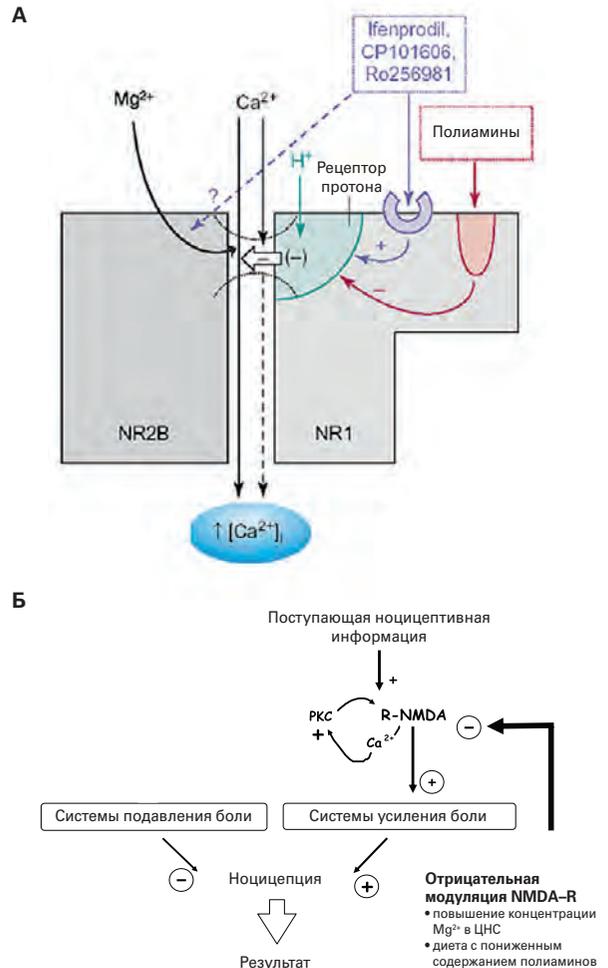
Рис. 1. Взаимоотношения между интенсивностью ноцицептивного раздражителя и выраженностью болевых ощущений, иллюстрирующие концепцию «стратегии антигипералгезии» (2), которая отличается от «стратегии анальгезии» (1)



відрізняються від класичних шляхів передачі больових імпульсів. Численні дослідження показують, що надмірна активація систем спонукаючих рецепторів глутамата/N-метил-D-аспартата (NMDA-R), зокрема підтипу NR2B, грає вирішальну роль в процесах центральної сенситизації, залежних від активності [9,39]. Однак використання антагоністів NMDA-R обмежується неприпустимою частотою небажаних ефектів, хоча існують більш нові препарати, вибірково діючі на субодиницю рецептора NR2B, які показують кращі терапевтичні характеристики в експериментах на тваринах. Щоб запобігти шкідливим ефектам застосування антагоністів NMDA-R, застосовують альтернативну стратегію впливу саме на аллостеричні ділянки, а не на ортостеричні. Один із способів зробити це — знизити надходження поліамінів з їжею. Поліаміни (спермін, спермидин і путресцин) — органічні полікатіони,

Рис. 2. Взаимодействие между полиаминами и Mg²⁺ на уровне рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), ведущее к гипералгезии. (А) Схематическое представление комплекса рецептора NMDA.

(В) Уровень сенситализации к боли складывается из равновесия между системами, подавляющими и усиливающими боль. Полиамины и Mg²⁺ действуют, соответственно, как положительные и отрицательные модуляторы в системах, усиливающих боль. Уменьшение потребления полиаминов и поддержание соответствующей концентрации Mg²⁺ на уровне рецептора NMDA противодействует чрезмерной активации рецепторов NMDA, ведущей к гипералгезии



при фізіологічному рН позитивно впливають на функцію NMDA-R за рахунок екранування H⁺ чутливої ділянки, яка знаходиться на NR1, від протонів, тим самим послаблюючи пригнічення функції каналу NR1-NR2B протонами [21]. Поліаміни сприяють сенсабілізації до болю шляхом позитивної модуляції поліамінових ділянок NR1. Поліаміни надходять в організм в основному з їжею, а також за рахунок метаболізму кишкових бактерій [4, 10]. Отже, дієта зі знизеним вмістом поліамінів (ЗВП) могла б стати стратегією дієтотерапії, яка протидіє ефекту активації NMDA і подальшій сенсабілізації до болю. Доклінічні дослідження на щурах показали, що дієта з ЗВП помітно знижує тривалу гіпералгезію, індуковану травмою тканин (запаленням або хірургічним розрізом) [27]. На відміність цього, дієта, збагачена поліамінами, індукує гіпералгезію, що дає підставу припускати вирішальну роль

саме концентрації поліамінів в гіперчутливості до болю. Дієта з ЗВП також запобігала парадоксальній гіпералгезії, індукованій невеликим зовнішнім стресовим фактором після операції [27]. З точки зору метаболізму встановлено, що дієта з ЗВП запобігає, пов'язаному з травмою тканин, посиленому фосфорильованню тирозину в рецепторах NMDA спинного мозку, що містять субодиницю NR2B [27]. Крім того, дієта з ЗВП допомагала усунути стійку гіперчутливість до болю при моноартриті чи нейропатії, а також відновити знеболюючу дію морфіну, без індукції негативних ефектів, що властиві рецепторам NMDA [27] (рис. 2). На даний час результати дослідження обмежені доклінічними випробуваннями, але вже зараз можна сказати що, обмеження надходження поліамінів з їжею може допомогти знизити біль в клінічних умовах за рахунок зниження гіперчутливості до болю і відновлення ефективності дії класичних знеболюючих засобів. В публікації про гормонорезистентний рак передміхурової залози повідомляється, що довготривале помірне споживання харчових продуктів, що містять поліаміни (протягом декількох місяців), добре переноситься [11]. Магній являє собою фізіологічний блокатор NMDA-R, вважають, що нестача магнію може сприяти активації NMDA-R і довгостроковій сенсibiliзації ноцицептивних шляхів [5]. Рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження хворих з невропатичним болем показало, що прийом магнію всередину знижував частоту нападів болю, хоча через місяць не було відзначено відмінностей у вираженості зменшення болю між групами [25]. Чи можуть продукти, багаті на магній, такі як шоколад, зелень, мигдаль, авокадо, гарбуз і банани, стати доповненням, що підсилює ефект антагоністів NMDA-R або дієти з ЗВП, за рахунок зменшення надлишкової активації NMDA-R, особливо у хворих з гіпоміагніємією [36]?

Антигіпералгезичні ефекти складових раціону

Відомо більше 5000 рослинних сполук флавоноїдів, що відносяться до класу флавонів (кверцетин), ізофлавоноїдів (геністеїн), неофлавоноїдів (ніветін), антоціанідинів (ціанідин) і флаванолів (катехін). Вважається, що різні харчові продукти або екстракти, що містять флавоноїдні сполуки, мають антиоксидантні і протизапальні властивості та здатні до антигіпералгезичної дії. Запропоновані різні механізми дії на периферичні та центральні мішені, наприклад пригнічення ядерного фактора κB , митоген-активуючої протеїнази і циклооксигеназного сигнального шляху, або інгібування перекисного окислення ліпідів [33]. Але **прямий ефект флавоноїдів in vivo ставився під сумнів у зв'язку з їх слабким всмоктуванням і швидким метаболізмом** [18]. Проте кілька досліджень **на тваринах і клінічних досліджень in vivo** показали сприятливу дію добавки флавоноїдів, виражену в зменшенні болю або збільшенні амплітуди рухів. Наприклад, проведені дослідження на тваринах, показали, що вишня (багата на антоціани) або компоненти, які входять до складу чаю (наприклад, кверцетин), можуть зменшувати гіпералгезію, пов'язану із запаленням або діабетичною нейропатією, індукованою стрептозотоцином, відповідно в залежності від дози [1,34]. Численні публікації свідчать про те, що соя володіє антигіпералгезивним ефектом за рахунок протизапальних і антиоксидантних властивостей флавоноїдів, що входять до її складу. Ряд досліджень на тваринах вперше показав, що профілактичне вживання сої зменшує гіпералгезію, пов'язану з пошкодженням нервів, злоякісними пухлинами кісток або запаленням [7,30,40]. Пізніше Valsecchi et al. повідомили, що генестеїн (ізофла-

він, що міститься в сої) послаблює механічну і теплову гіпералгезію після травми, або діабетичної нейропатії, індукованою стрептозотоцином [37].

Хоча флавоноїдні сполуки ніколи не стануть «універсальними ліками» від болю, опубліковані данні дають підстави вважати, що флавоноїди можуть ефективно знижувати деякі типи стійкого болю. Крім того, споживання флавоноїдів може підвищити терапевтичну ефективність протизапальних препаратів за рахунок того, що для полегшення болю буде досить меншої дози препарату. Для розуміння переваг флавоноїдів і їх застосування з метою полегшення болю необхідно ще проводити клінічні дослідження. До інших багатообіцяючих компонентів дієти, що довели свою антигіпералгезичну дію, належать антиоксиданти, такі як альфа-ліпоева кислота і вітамін Е [16]. Альфа-ліпоева кислота міститься в зеленіх листових овочах, таких як шпинат і брокколи, а також в дріжджах. Проведені дослідження показали, що прийом альфа-ліпоевої кислоти протягом трьох тижнів значно зменшує біль у хворих з діабетичною полінейропатією [20].

Фармакокінетична взаємодія складових їжі та ліків

Ліки часто приймають разом з їжею. Їжа може впливати на фармакокінетику ліків різними механізмами. Жирна їжа уповільнює моторику шлунково-кишкового тракту і може сповільнити всмоктування ліків. Мінеральні речовини з'язують деякі ліки в шлунково-кишковому тракті, знижуючи їх всмоктування. Залізо і цинк утворюють нерозчинні комплекси з деякими антибіотиками, наприклад ципрофлоксацином [17]. Люди стали споживати більше фруктових соків, особливо в розвинених країнах. Фруктові соки можуть впливати на метаболізм і виведення деяких ліків різними механізмами. За оцінками, система цитохрому CYP3A4/5 бере участь в метаболізмі 50% всіх ліків [13]. Грейпфрутовий сік пригнічує CYP3A4/5-опосередкований пресистемний метаболізм і може втричі збільшити біодоступність препаратів [3]. Крім того, фруктові соки впливають на метаболізм ліків за рахунок пригнічення транспортерів ліків. Грейпфрутовий сік є потужним інгібітором P-глікопротеїну, зворотнього транспортера [23]. Доказано, що основний флавоноїд грейпфрутового соку, нарингін, пригнічує активність P-глікопротеїну in vitro на 50%. З іншого боку, апельсиновий сік і його основний флавоноїд гесперидин in vitro є потужним інгібітором транспортера зворотнього захоплення OATP1A2 у відносно малих концентраціях [2]. Крім того, інші соки такі як: яблучний, помело, а також куркума та імбир теж впливають на метаболізм ліків [2,14]. Споживання кофеїну в формі кави, коли чи інших кофеїновмісних напоїв постійно зростає [28]. Кофеїн є блокатором рецепторів аденозину A1 і A2. Виявлено зв'язок тривалого вживання кофеїну з головним болем, який пов'язаний з відміною, та порушенням сну. Дослідження на тваринах показали, що низькі дози кофеїну пригнічують антиноцицептивну дію амітриптиліну, венлафаксина, карбомазепіна, окскарбазепіну і ацетамінофену [28,29].

Висновки

Правильне харчування — основна передумова здоров'я, в тому числі зменшення болю. Автори дійшли висновку, що оцінка харчування пацієнта повинна бути включена в плановий медичний огляд, поряд з іншими факторами стилю життя, такими як фізична активність і сон. Майбутні

дослідження необхідно зосередити на харчових звичках пацієнтів, в тому числі споживанні поліамінів, омега-3 та омега-6 ПНЖК, вітаміну D і кофеїну, а також впливі дієти на лікування знеболюючими препаратами. Незважаючи на зростаючу кількість досліджень, що показують роль харчових чинників у розвитку болю, епідеміологічних і клінічних досліджень недостатньо. Необхідно провести відповідні дослідження для вивчення антигіпералгезичних ефектів дієти з ЗВП, Mg^{2+} , флавоноїдів і антиоксидантів, а також додатково вивчити можливості дієтотерапії для пацієнтів, які страждають від болю. 📄

Література

- Anjaneyulu M, Chopra K. Quercetin, a bioflavonoid, attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27, 1001–5.
- Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport, a new type of food-drug interaction // *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70, 645–55.
- Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine // *Lancet*, 1991, 337, 268–9.
- Bardocz S. The role of dietary polyamines // *Eur J Clin Nutr*, 1993, 47, 683–90.
- Begon S, Pickering G, Eschalier A, Mazur A, Rayssiguier Y, Dubray C. Role of spinal NMDA receptors, protein kinase C and nitric oxide synthase in the hyperalgesia induced by magnesium deficiency in rats // *Br J Pharmacol*, 2001, 134, 1227–36.
- Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, Majchrzak SF, Rawlings RR. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century // *Am J Clin Nutr*, 2011, 93, 950–62.
- Borzan J, Tall JM, Zhao C, Meyer RA, Raja SN. Effects of soy diet on inflammation-induced primary and secondary hyperalgesia in rat // *Eur J Pain*, 2010, 14, 792–8.
- Chapkin RS, Kim W, Lupton JR, McMurray DN. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid, emerging mediators of inflammation // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2009, 81, 187–91.
- Chizh BA, Headley PM, Tzschenke TM. NMDA receptor antagonists as analgesics, focus on the NR2B subtype // *Trends Pharmacol Sci*, 2001, 22, 636–42.
- Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine contents in current foods, a basis for polyamine reduced diet and a study of its long term observance and tolerance in prostate carcinoma patients // *Amino Acids*, 2007, 33, 203–12.
- Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine reduced diet (PRD) nutrition therapy in hormone refractory prostate cancer patients // *Biomed Pharmacother*, 2010, 64, 363–8.
- Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases // *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2003, 916, i-viii, 1–149, backcover.
- Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition // *Clin Pharmacokinet*, 2000, 38, 41–57.
- Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats // *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27, 242–7.
- Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain // *PAIN*, 2007, 129, 210–23.
- Lee FH, Raja SN. Complementary and alternative medicine in chronic pain // *PAIN*, 2011, 152, 28–30.
- Lehto P, Kivisto KT, Neuvonen PJ. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin // *Br J Clin Pharmacol*, 1994, 37, 82–5.
- Lotito SB, Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans, cause, consequence, or epiphenomenon? // *Free Radic Biol Med*, 2006, 41, 1727–46.
- Meyer BJ. Are we consuming enough long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids for optimal health? // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2011, 85, 275–80.
- Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes, a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Endocrinol*, 2012, 2012, 456279.
- Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors, molecular mechanisms and therapeutic potential // *Br J Pharmacol*, 2009, 157, 1301–17.
- Mosdol A, Erens B, Brunner EJ. Estimated prevalence and predictors of vitamin C deficiency within UK's lowincome population // *J Public Health (Oxf)*, 2008, 30, 456–60.
- Okura T, Ozawa T, Ito Y, Kimura M, Kagawa Y, Yamada S. Enhancement by grapefruit juice of morphine antinociception // *Biol Pharm Bull*, 2008, 31, 2338–41.
- Park CK, Xu ZZ, Liu T, Lu N, Serhan CN, Ji RR. Resolvin D2 is a potent endogenous inhibitor for transient receptor potential subtype V1/A1, inflammatory pain, and spinal cord synaptic plasticity in mice, distinct roles of resolvin D1, D2, and E1 // *J Neurosci*, 2011, 31, 18433–8.
- Pickering G, Morel V, Simen E, Cardot JM, Moustafa F, Delage N, Picard P, Eschalier S, Boulliau S, Dubray C. Oral magnesium treatment in patients with neuropathic pain, a randomized clinical trial // *Magnes Res*, 2011, 24, 28–35.
- Plumb MS, Aspden RM. High levels of fat and (n-6) fatty acids in cancellous bone in osteoarthritis // *Lipids Health Dis*, 2004, 3, 12.
- Rivat C, Richebe P, Laboueyras E, Laulin JP, Havouis R, Noble F, Moulinoux JP, Simonnet G. Polyamine deficient diet to relieve pain hypersensitivity // *PAIN*, 2008, 137, 125–37.
- Sawynok J. Caffeine and pain // *PAIN*, 2011, 152, 726–9.
- Sawynok J, Reid AR. Caffeine inhibits antinociception by acetaminophen in the formalin test by inhibiting spinal adenosine A receptors // *Eur J Pharmacol*, 2012, 674, 248–54.
- Shir Y, Campbell JN, Raja SN, Seltzer Z. The correlation between dietary soy phytoestrogens and neuropathic pain behavior in rats after partial denervation // *Anesth Analg*, 2002, 94, 421–6.
- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases // *J Am Coll Nutr*, 2002, 21, 495–505.
- Simopoulos AP. Importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids, evolutionary aspects // *World Rev Nutr Diet*, 2003, 92, 1–22.
- Spencer JP, Vafeiadou K, Williams RJ, Vauzour D. Neuroinflammation, modulation by flavonoids and mechanisms of action // *Mol Aspects Med*, 2012, 33, 83–97.
- Tall JM, Seeram NP, Zhao C, Nair MG, Meyer RA, Raja SN. Tart cherry anthocyanins suppress inflammation-induced pain behavior in rat // *Behav Brain Res*, 2004, 153, 181–8.
- UNICEF. Progress for children, a report card on nutrition. Number 4. New York, UNICEF, 2006. ISBN 10, 92-806-3988-9. Available from http://www.unicef.org/publications/index_33685.html. [accessed 07.06.16].
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA national nutrient database for standard reference, Release 24, 2011. Nutrient Data Laboratory Home Page. Available at, <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>. [accessed 03.06.12].
- Valsecchi AE, Franchi S, Panerai AE, Rossi A, Sacerdote P, Colleoni M. The soy isoflavone genistein reverses oxidative and inflammatory state, neuropathic pain, neurotrophic and vasculature deficits in diabetes mouse model // *Eur J Pharmacol*, 2011, 650, 694–702.
- Velandia B, Centor RM, McConnell V, Shah M. Scurvy is still present in developed countries // *J Gen Intern Med*, 2008, 23, 1281–4.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity, increasing the gain in pain // *Science*, 2000, 288, 1765–9.
- Zhao C, Wacnik PW, Tall JM, Johns DC, Wilcox GL, Meyer RA, Raja SN. Analgesic effects of a soy-containing diet in three murine bone cancer pain models // *J Pain*, 2004, 5, 104–10.

Роль половых гормонов в восприятии боли

Р.Р. Ильясов¹, С.Ю. Калинин², А.Б. Данилов¹

¹ Кафедра нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

² Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН

Введение

Существует множество доказательств, свидетельствующих о влиянии половых гормонов на различия в восприятии боли, однако в клинической практике это не оценивается. Гормоны могут модулировать обработку ноцицептивного сигнала на многих уровнях нейрональной сети, в том числе на периферическом. Один и тот же раздражитель под воздействием половых гормонов может приводить к разным эффектам в зависимости от уровня воздействия этих гормонов. До сих пор полностью не ясно, абсолютная концентрация или изменение концентрации гормонов является фактором, определяющим про- или антиноцицептивную активность. Однако безусловным фактом является развитие проноцицептивных эффектов в результате дефицита секреции половых гормонов (в женском или мужском организме), так как неоднократно отмечено, что низкий уровень половых гормонов соответствуют большему уровню боли. Данные закономерности все еще остаются сложными для описания, так как боль является динамическим феноменом, зависящим от влияния различных возбуждающих и ингибиторных механизмов контроля. Интересна для изучения возможность половых гормонов (тестостерона и прогестерона), помимо основных эффектов, обеспечивать антиноцицептивный эффект. Для полноценного понимания роли половых гормонов в восприятии боли необходима оценка трех важных составляющих — уровней тестостерона, прогестерона и эстрогенов.

Уровень половых гормонов и боль

Несомненно, имеется большой объем доказательств, демонстрирующих различное восприятие боли и ответ на некоторые классы анальгетиков у мужчин и женщин [1].

Лабораторные и клинические эксперименты показывают, что у женщин более низкий болевой порог, чем у мужчин, в ответ на одинаковые виды раздражителей, такие как тепло, холод, давление и электрическая стимуляция. Исследования на взрослых самцах мышей демонстрируют, что умеренная и высокая доза тестостерона может приводить к повышению болевого порога уже через час после его приема [2]. В то же время последние наблюдения показывают, что метаболиты тестостерона (дигидротестостерон и андростендиол глюкуронид) могут стать потенциальными агентами для лечения диабетической нейропатической боли [3].

Показано, что девочки и женщины в первые дни послеоперационного периода чаще жалуются на боль, чем мальчики и мужчины [Puntillo, Weiss, 1994]. В другом исследовании выявлено, что новорожденные девочки проявляют более выраженную мимическую реакцию в ответ на болевое раздражение, чем мальчики [Guinsburg et al., 2000]. Отмечено, что при проведении стоматологических процедур женщины испытывают более интенсивные болевые ощущения, чем мужчины [Morin et al., 2000]. В эксперименте выявлено, что при предъявлении одинаковых по интенсивности болевых раздражителей у женщин

объективный показатель боли (расширение зрачка) более выражен [Ellermeyer, Westphal, 1995]. Опытным путем показано, что после 16 эпизодов воздействия болевого агента на пальцы рук у 50 добровольцев обоих полов женщины в сравнении с мужчинами отмечали более высокую интенсивность боли как непосредственно в момент воздействия, так и после его окончания [Esseri et al., 2007]. Одно из исследований [5] обращает особое внимание на болевую форму стенокардии, которая оказалась более выраженной у мужчин среднего и пожилого возраста на фоне снижения уровня тестостерона. Отечественное исследование больных с вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатией (мужчин и женщин) показало, что женщины хуже переносят боль, что находит отражение не только в данных болевых шкал, но и в изменении уровней нейромедиаторов, значения которых исходно превышают аналогичные в мужской группе и свидетельствуют о более напряженной работе антиноцицептивных систем, что подтверждается устойчивой отрицательной корреляционной связью ($p < 0,05$) между уровнем боли и количеством медиатора [4].

Имеются сообщения о том, что эстрогены могут как увеличивать, так и уменьшать болевую чувствительность, что в свою очередь может происходить изза активации разных эстрогеновых рецепторов [Coulombe et al., 2011]. Продемонстрировано, что эстроген может усиливать заживление ран и также может вызывать аналгезию, поскольку некоторые болевые состояния усиливаются после менопаузы, когда уровень эстрогена снижается (например, суставные и вагинальные боли) [Ashcroft et al., 1997]. Однако это связано и с тем, что в постменопаузе происходит снижение уровня тестостерона. В исследованиях на животных отмечено быстрое увеличение энкефалинов в спинном мозге после болюсной инъекции эстрадиола [Amandusson et al., 1999], что свидетельствует о наличии связи между управлением ноцицепцией и половыми гормонами.

Полученные данные свидетельствуют о наличии антиноцицептивных эффектов у тестостерона, что следует учитывать в клинической практике при лечении боли.

Скорее всего, антиноцицептивные эффекты тестостерона влияют на распространенность хронических неопухольчатых болей (ХНБ). Проведенные исследования также позволяют утверждать, что половые различия при ХНБ могут быть связаны с колебанием уровня гормонов яичников в течение всего менструального цикла [13, 14].

Многие заболевания, сопровождаемые ХНБ, чаще возникают у женщин [5–7]. ХНБ — это совокупность клинических состояний, характеризующихся болью, которая сохраняется, несмотря на устранение каких-либо стимулов и видимое заживление тканей, или болью, которая возникает при отсутствии каких-либо обнаруживаемых повреждений и не связана с раком [8–12]. Состояния, сопровождаемые ХНБ, включают скелетно-мышечную боль (СМБ) (например, при фибромиалгии, ревматоидном артрите), мигренозную головную боль, боль при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) и хроническую

тазовую боль (например, при синдроме раздраженного кишечника, эндометриозе и интерстициальном цистите).

Скелетномышечная боль

Фибромиалгия

Фибромиалгия — это одно из многих заболеваний, сопровождаемых ХНБ, которое, как правило, преимущественно возникает у женщин и чаще в период репродуктивного возраста. Характеризуется локальной болезненностью и скованностью мышц, распространяющимися по всему телу, а также повышенной мышечной утомляемостью, которая часто усиливается на фоне проведения физических упражнений. Мышечные боли в данном случае изменчивы по интенсивности и связаны с генерализованными проявлениями повышенной чувствительности к боли. Фибромиалгия обычно сопровождается другими болевыми синдромами, например дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС), хронической болью в шее и спине, головными болями при мигрени [15]. Исследования показывают, что женщины, страдающие фибромиалгией в менопаузе (когда уровень тестостерона снижается), имеют больше показателей боли, чем в пременопаузе [16, 17]. У женщин с регулярным менструальным циклом боль, связанная с фибромиалгией, чаще отмечается в предменструальном периоде (периоде сниженного прогестерона), чем в постменструальном, и нередко сопровождается масталгией. Это отличает их от женщин, использующих оральные контрацептивы или перенесших аборт, не имеющих различия в тяжести боли [18].

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое системное аутоиммунное заболевание, которое приводит к воспалению суставов и боли. РА имеет распространенность около 0,5–1% у взрослых, однако в 2–4 раза чаще от этого расстройства страдают женщины, чем мужчины [15]. При РА, как правило, поражаются суставы пальцев, запястья, и в конечном итоге в них происходят необратимые изменения. Считают, что боль при РА возникает в результате увеличения давления на суставы и в конечном итоге приводит к выраженным отекам в области суставов. Однако существуют данные о роли гормонов яичников в патогенезе и степени выраженности боли при РА. Исследования показывают, что выраженность боли при РА меняется в зависимости от фазы менструального цикла, хотя нет консенсуса, какая фаза менструального цикла связана с большим количеством болевых симптомов [19, 20]. У женщин пик заболеваемости РА приходится на четвертое десятилетие, что предполагает снижение уровня женских половых гормонов, которое способствует его развитию, а именно снижение уровня эстрогенов, что способствует снижению выработки синовиальной жидкости в суставах. У мужчин РА отмечается чаще на фоне дефицита веса, что соответствует дефициту тестостерона. Последние исследования подтверждают, что гормональные изменения предшествуют началу РА и влияют на фенотип болезни. Опубликованы данные, свидетельствующие, что более низкие уровни тестостерона являются предикторами серонегативного РА [19–21].

Хроническая боль в спине и конечностях

Изучение изменения выраженности скелетно-мышечной боли в различных областях (например, в шее, плече, спине, суставах) в зависимости от гормонального статуса установило, что интенсивность боли у женщин больше в менструальную фазу по сравнению с серединой менструального цикла и овуляторной фазой, что предполагает

большую болевую чувствительность при низких уровнях эстрогенов [22]. Согласно большинству исследований скелетно-мышечной боли, можно сделать вывод, что выраженность боли у женщин варьирует в течение всего менструального цикла и усиливается на фоне снижения уровня эстрогена, а также уровней прогестерона и тестостерона в крови [16–20, 22–24]. Мужчины также часто предъявляют жалобы на диффузную скелетно-мышечную боль. Существуют данные, демонстрирующие низкий уровень тестостерона у таких пациентов. Однако на данный момент нет опубликованных проспективных исследований, оценивающих более четко потенциальную связь между мужчинами с диффузной мышечноскелетной болью и концентрацией тестостерона, а также описывающих потенциально эффективную терапию тестостероном у таких пациентов [25].

Мигрень

Диагноз мигренозной головной боли актуален в течение всего репродуктивного возраста женщины. Возникновение болевого приступа наиболее вероятно на фоне колебания уровня гормонов яичников [26, 27]. Известно, что некоторые мигренозные головные боли синхронны с различными фазами менструального цикла. Выделяют несколько вариантов мигрени, в том числе в зависимости от времени появления приступов головной боли — в перименструальный период или в другие фазы цикла [28–30]. При их изучении показано, что приступы мигрени более распространены за 2 дня перед и 2 дня после менструации и что эти приступы, связанные с менструацией, протекают тяжелее, чем приступы, возникающие в другие фазы цикла [26, 31]. Это так называемая менструальная мигрень, которая связана со значительно большим периодом нетрудоспособности и менее чувствительна к негормональной терапии (β-блокаторами, антагонистами кальция, антидепрессантами, противосудорожными препаратами и т. д.) по сравнению с другими приступами, возникающими вне периода менструации [28, 29].

Взяты вместе, исследования различных типов мигрени поддерживают идею о том, что гормоны яичников опосредованно регулируют характеристики мигренозной головной боли, особенно в случае мигрени без ауры, которая более распространена среди женщин с нормальным циклом, и что симптомы, как правило, меняются с изменением уровня эстрогенов. Утверждение, что головные боли связаны с колебанием уровня гормонов, а не с их абсолютными уровнями, подтверждается исследованиями, в которых принимают участие беременные женщины или принимающие оральные контрацептивы, т. е. женщины с постоянным уровнем эстрогена в крови. В работах, в которых уровни эстрогена не меняются, частота и интенсивность головных болей незначительна [32], что представляет убедительные доказательства того, что гормоны яичников, их уровни и колебания этих уровней влияют на возникновение приступов мигрени. Также существует исследование, демонстрирующее, что большая распространенность мигрени среди женщин основана не только на биологических факторах, но и на гендерной характеристике, а именно на феминности. Феминность в большей степени доминирует в женской популяции (поэтому у женщин более низкие болевые пороги и чаще приступы мигрени). Однако в меньшей степени и реже, но все же феминность доминирует и у некоторых мужчин (у них тоже ниже болевые пороги, чаще болевые синдромы). Дифференцированный подход к пациенту с учетом не только пола, но и гендера позволяет добиться более адекватного контроля над болью [33].

Дисфункция височнижнечелюстного сустава (ДВНЧС)

Синдром ДВНЧС включает группу симптомов, главный из которых — боль в мышцах челюсти и/или височном суставе при пальпации и во время функционирования (например, во время жевания, открывания рта, в разговоре). В дополнение к боли в мышцах челюсти и боли в суставах, многие пациенты с ДВНЧС также страдают болями в мышцах шеи и головной болью (особенно хронической головной болью напряжения). Многие эпидемиологические исследования выявили, что распространенность ДВНЧС выше среди женщин и наиболее высока в течение их репродуктивного возраста [6]. Пик заболеваемости приходится на период с третьего по четвертое десятилетие жизни, а затем снижается до уровня, сравнимого с мужчинами. Это показывает, что увеличение возникновения данного расстройства у женщин может быть связано с уровнем женских половых гормонов. В частности, считается, что нарушения менструального цикла, связанные с колебаниями уровней половых гормонов (как эстрогенов, так и прогестерона), которые начинаются в период полового созревания, соответствуют увеличению интенсивности боли в мышцах челюсти у женщин с ДВНЧС.

Изучение связи ДВНЧС и гормонов яичников у женщин с регулярным циклом показало изменение выраженности показателей боли в течение всего дня, с максимальными уровнями боли во время менструаций. Сравнение с женщинами, принимающими оральные контрацептивы (ОК), во всех исследованиях были более противоречивы, что, вероятно, связано с разными комбинациями эстрогенов и гестагенов в ОК. В одном исследовании найдена большая вариабельность в тяжести боли среди женщин с естественным циклом в сравнении с принимающими ОК, что может быть связано с минимизацией эффектов гормональных колебаний на пороги боли [34]. Другое исследование показало более частое возникновение боли во время менструации как у женщин с регулярным циклом, так и у принимающих ОК, что может быть связано с эффектами низких уровней эстрогенов [6]. В исследовании, которое использовало измерение порога боли от давления (ПБД) для определения изменений в экспериментально индуцированной болевой чувствительности, ПБД был наибольшим во время фолликулярной и лютеиновой фаз и наиболее низким в перименструальный период [35], что позволяет сделать следующий вывод: боль является самой сильной, когда уровни эстрогена наиболее низкие. Исследование оценки влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в климактерическом периоде у женщин на боль при ДВНЧС показало, что получавшие ЗГТ испытывали более выраженную боль при ДВНЧС, чем не получавшие ЗГТ. Таким образом, можно утверждать о присутствии различий между эндогенными и экзогенными гормональными воздействиями на состояния, сопровождаемые ХНБ [36]. Взятые вместе, эти исследования демонстрируют следующую модель боли при ДВНЧС, сходную с другими состояниями, сопровождаемыми ХНБ: чувствительность к боли меняется в течение всего менструального цикла, с наиболее низкими порогам и и наибольшей чувствительностью при низких уровнях эстрогена.

Хроническая тазовая боль

Хроническая тазовая боль, как и другие заболевания, сопровождаемые ХНБ, более распространена среди женщин старшего репродуктивного возраста и в постменопаузе [37]. Однако корреляция фаз менструального цикла и хронической тазовой боли остается спорной, отчасти в связи с разными вариантами ее определения. Некоторые

дают определение «непериодические боли продолжительностью не менее шести месяцев, локализованные в области таза, передней брюшной стенки, на уровне или ниже пупка, поясницы и ягодиц» [38, 39], в другом варианте это «непрерывная или интермиттирующая боль в нижней части живота продолжительностью по крайней мере 6 месяцев и не связанная только с менструальным периодом или половым актом» [40, 41]. Необходимо отметить, что существует заметное сходство заболеваний, которые могут привести к хронической тазовой боли (например, эндометриоз, интерстициальный цистит и СРК), это создает трудности в точном выявлении причинного фактора [42].

Синдром раздраженного кишечника

Существуют данные о большой распространенности синдрома раздраженного кишечника (СРК) среди женщин. Среди мужчин после 50 лет СРК распространен так же часто, как среди женщин. СРК — это распространенная негинекологическая причина хронической тазовой боли, которая может составлять до 60% всех обращений [43, 44]. СРК характеризуется изменениями в ритме дефекации и повышенной висцеральной чувствительностью [45]. У женщин с СРК отмечается более частый и жидкий стул, а также спастические боли в животе и вздутие живота при приближении менструации, что свидетельствует о возможной связи между симптомами СРК и менструальным циклом [46, 47]. В клинических исследованиях, изучающих разницу в симптомах расстройств ЖКТ у женщин с СРК, сообщается о большей боли в животе и вздутии живота во время менструации по сравнению со всеми другими фазами менструального цикла [46, 47]. В других исследованиях, сравнивающих разницу выраженности симптоматики между болезнью Крона, язвенным колитом и СРК во время всего менструального цикла, обнаружено, что пациенты испытывают более сильную боль в животе во время предменструальной фазы по сравнению с контролем [48, 49]. Также существуют исследования, где не найдено каких-либо различий в боли при СРК в течение всего менструального цикла.

Таким образом, как и в случае с другими исследованиями заболеваний, сопровождаемыми ХНБ, несмотря на противоречивые результаты, указывается роль гормонов яичников в модуляции абдоминальной симптоматики, которая в основном более выражена в перименструальный период, т.е. период сниженного уровня эстрогена.

В некоторых исследованиях связь СРК и половых гормонов обсуждалась возможность защитного действия мужских половых гормонов. Показана обратно пропорциональная связь выраженности симптоматики СРК у мужчин с уровнем свободного тестостерона в сыворотке крови, что указывает на потенциальное защитное действие мужских половых гормонов [50].

Необходимо отметить, что состояния, сопровождаемые ХНБ, редко встречаются в виде отдельных состояний [51 — 54]. Возможно, более уместно думать о хронической боли как о совокупности состояний. Дао и коллеги [55] обнаружили, что 70% больных с фибромиалгией отметили орофациальную боль. Исходя из этого, Klineberg и соавт. [56] предположили, что фибромиалгия (генерализованная) и орофациальная (локализованная) боль могут быть разновидностью одной проблемы. Хроническая тазовая боль, как сообщалось, также может дополняться другими заболеваниями, сопровождаемыми ХНБ [42]. Во многих исследованиях отмечено, что такое дублирование заболеваний, сопровождаемых болью, затрудняет адекватное лечение хронических болевых состояний [57 — 59]. Для некоторых типов заболеваний, сопровождаемых ХНБ, возникнове-

ние одного вида боли может способствовать уменьшению болевых ощущений другого заболевания, что возможно благодаря нисходящему тормозному контролю боли [60]. Нечувствительные к уровню овариальных гормонов заболевания могут скрывать или занижать действительный уровень боли восприимчивых к овариальным гормонам заболеваний [61]. Таким образом, непринятие во внимание сопутствующих заболеваний является важным упущением.

Ожирение

Ожирение всегда усугубляет боль как у мужчин, так и у женщин, поскольку влияет и на секрецию половых гормонов, и на секрецию цитокинов, медиаторов воспаления, играющих важную роль в развитии боли и гипералгезии.

В пожилом возрасте организм менее способен тормозить секрецию цитокинов и характеризуется наличием провоспалительного статуса. Имеются данные о наличии связи между снижением уровня тестостерона и наличием провоспалительного статуса у мужчин, так как андрогены подавляют экспрессию и освобождение цитокинов и хемокинов. Такая взаимосвязь подтверждена выводами исследований, что антиандрогенная терапия приводит к увеличению уровня провоспалительных факторов и уменьшению противовоспалительных цитокинов [62].

Различные концентрации половых гормонов у мужчин и женщин считают важными факторами, способствующими половым различиям в липопротеиновом профиле [63]. Эпидемиологические данные позволяют предположить, что уровни тестостерона обратно пропорциональны уровням общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, так же как и то, что уровень тестостерона у мужчины имеет сложную и противоречивую связь с уровнем ЛПВП и уровнем риска сердечно-сосудистых заболеваний. Есть данные, что высокий уровень андрогенов в группе здоровых взрослых мужчин имеет подавляющий эффект на ЛПВП [64]. С другой стороны, несколько исследований, проведенных на больных с патологией сонной артерии, показали корреляцию высоких уровней тестостерона с высокой концентрацией ЛПВП. В частности, было установлено, что два гена, а именно печеночная липаза (HL) и сквенджер-рецептор V1 (SR-V1), вовлеченные в катаболизм ЛПВП, активируются тестостероном. SR-V1 является посредником селективного поглощения липидов ЛПВП в гепатоцитах и стероидогенных клетках, в том числе клетках Сертоли и Лейдига, так же как и оттока холестерина из периферических клеток. Тестостерон активирует SR-V1 в гепатоцитах человека и макрофагах и, таким образом, стимулирует селективное поглощение и отток холестерина. Печеночная липаза гидролизует фосфолипиды на поверхности ЛПВП, способствуя избирательному поглощению липидов ЛПВП сквенджер-рецептором V1. Активность печеночной липазы увеличивается после введения экзогенного тестостерона. Увеличение активности SR-V1 и HL соответствует эффекту тестостерона снижать уровень общего холестерина.

Ожирение, особенно висцеральные излишки жира, связано с инсулинорезистентностью, гипергликемией, атерогенной дислипидемией и гипертензией, а также протромботическим и провоспалительным статусом. Ожирение на фоне гиперинсулинемии сопровождается подавлением синтеза ГСПГ и вместе с ним — снижением уровня циркулирующего в крови общего тестостерона. Кроме того, инсулин и лептин имеют подавляющий эффект на тестикулярный стероидогенез. Клетки висцерального жира секретируют большое количество цитокинов, которые нарушают тестикулярный стероидогенез. Отсюда есть основания полагать, что ожирение является существенным фактором в снижении уровня циркулирующего тестостерона. Кроме

того, в белой жировой ткани, найденной в больших количествах у тучных мужчин, отмечается повышенная активность ароматазы и выделение гормонов жировой ткани — адипоцитов. Таким образом, ожирение является дополнительным немаловажным фактором, способствующим нарушению баланса половых гормонов в организме мужчины, и способствует увеличению частоты возникновения различных болевых синдромов на фоне усиления провоспалительного статуса. Андрогенная терапия, в том числе терапия тестостероном, должна приводить к уменьшению уровня провоспалительных факторов и увеличению противовоспалительных цитокинов [62], что следует учитывать в клинической практике при лечении боли. Также необходимы дальнейшие исследования влияния ожирения на уровень провоспалительных факторов у женщин.

Выводы

Множество исследований демонстрируют влияние гормонального фона на восприятие боли у мужчин и женщин. При этом неоднократно отмечено более выраженное восприятие боли именно среди женщин. Распространенность заболеваний, сопровождаемых ХНБ, также выше в женской популяции. Клинической моделью влияния уровня половых гормонов в крови на уровень боли у женщин является менструальный цикл. Большинство хронических болевых синдромов (скелетно-мышечная боль, мигрень, боль при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и хроническая тазовая боль) имеют сходную модель боли: чувствительность к боли меняется в течение всего менструального цикла, с наиболее низкими порогами и наибольшей чувствительностью при низких уровнях эстрогена. Важно отметить, что не только абсолютные уровни гормонов яичников, но и колебания этих уровней, а также тестостерона влияют на выраженность болевых синдромов. ЗГТ, в том числе терапия отдельными или комбинированными препаратами эстрогена и прогестерона, может эффективно использоваться в терапии хронических болевых синдромов у женщин.

Но в то же время клинической моделью влияния уровня половых гормонов в крови на уровень боли у мужчин является мужской гипогонадизм, т.е. состояние андрогендефицита. Имеются данные о наличии связи между снижением уровня тестостерона и наличием провоспалительного статуса у мужчин, так как андрогены подавляют экспрессию и высвобождение цитокинов и хемокинов. Таким образом, нарушение баланса половых гормонов в организме мужчины способствует возникновению проноцицептивных эффектов. Есть основания полагать, что ожирение является существенным фактором в снижении уровня циркулирующего тестостерона, т.е. является вероятным фактором возникновения хронического болевого синдрома. Андрогенная терапия, в том числе терапия тестостероном, должна приводить к уменьшению уровня провоспалительных факторов и увеличению антиноцицептивной активности, что следует учитывать в клинической практике при лечении боли.

Таким образом, абсолютно необходимо проведение гормонального обследования, включающего определение тестостерона, прогестерона и эстрадиола (мультистероидного анализа методом масс-спектрометрии). Коррекция уровня половых гормонов может быть эффективна в комплексном лечении хронических болевых синдромов. Несмотря на наличие ряда литературных источников, указывающих на антиноцицептивные эффекты половых гормонов, это требует дальнейшего изучения. ❏

Источник: ManagePain. – 2014. – №1. – С. 57-59.

Список литературы находится в редакции.

РЕФЕРАТИВНИЙ ПЕРЕВОД

Переосмысление психогенной модели комплексного регионального болевого синдрома: соматоформные расстройства и комплексный региональный болевой синдром

Источник: Anesth Pain, 2012, 2(2), 54–59
R.J. Hill, P. Chopra, T. Richardi

Введение

Комплексный региональный болевой синдром (КРБС) представляет собой нарушение, обычно развивающееся после травм, хирургических вмешательств, терапевтических процедур или длительной неподвижности [1]. КРБС 1 типа характеризуется упорной болью, не пропорциональной травме (такой, как растяжение, электрический ожог, микротрещина или последствия неподвижности), а для КРБС 2 типа характерна неослабевающая боль вследствие повреждения нерва [1]. Критерии диагностики КРБС сложны из-за огромного спектра возможных проявлений, которые могут включать без ограничений: неутрачиваемую боль, не пропорциональную травме; интенсивную жгучую боль; боль от безвредного раздражителя; усиление болевой чувствительности; изменение температуры пораженной части тела; отек; двигательные/трофические расстройства; изменения кожи, волос, ногтей; изменение цвета кожи [2]. При КРБС 1 типа эти симптомы часто начинаются с конечности и могут распространиться на противоположную конечность [1]. Многие медицинские работники недостаточно знакомы с проявлениями КРБС, несмотря на то, что ежегодно в США регистрируется более 50 тыс. новых случаев, хотя эта цифра может оказаться заниженной [3]. Мы подозреваем, что значительное число случаев КРБС остается нераспознанным врачами, которые относят большинство этих случаев к психогенным нарушениям.

Поставить диагноз КРБС в отсутствие видимых симптомов заболевания удается редко, и недостаточно опытные терапевты часто направляют таких пациентов на психологическое исследование без принятия каких-либо мер для облегчения боли. Кроме того, когда состояние больных с КРБС не улучшается или они не отвечают на медикаментозное лечение согласно ожиданиям, терапевты часто объясняют симптомы «психогенной болью» вместо признания недостаточности своего опыта, образования или клинических ограничений. Симптомы КРБС можно принять за нарушение, имеющее эмоциональную основу (то есть психогенную боль), из-за сложной и часто неустойчивой картины синдрома [4]. Трактовку симптомов КРБС исходя только из психогенных представлений следует считать бесполезной [5]. Учитывая ограниченную возможность эффективного устранения причины болей с помощью медикаментозного

лечения во многих случаях и принятую практику направления «сложных» пациентов на психологическое исследование без назначения обезболивающего лечения, врачам следует различать физическую и психогенную боль, а также быть осведомленными о психологических симптомах, связанных с заболеваниями, сопровождающимися хроническими болями, например КРБС. Прояснение того, провоцируют ли психологические проблемы возникновение КРБС или влияют на него, может помочь врачам в точной оценке ментального состояния пациента и подобрать подходящее лечение. Кроме того, образование врачей в области патологии КРБС снизит вероятность ошибочного диагноза (например, у больных с конверсионным расстройством), из-за которого больные могут не получить необходимого им лечения для предотвращения прогресса болезни. Врачам следует быть осведомленными об интеллектуальных, психологических нарушениях и расстройствах восприятия, связанных с патологией КРБС, чтобы они могли поставить точный диагноз и назначить лечение таким больным.

Переосмысление психогенной модели КРБС

Как упоминалось ранее, подозревают, что симптомы КРБС инициируются или вызываются исключительно психологическими факторами [1]. Если считать, что за боль, связанную с КРБС, ответственны исключительно психологические факторы, получается, что боль возникает исключительно в голове у пациента и ответственным за нее является он сам. Такое ошибочное допущение вредит больным с КРБС, которым очень нужно соответствующее терапевтическое лечение. Как упоминалось ранее, пациентов с симптомами хронической боли, не поддающейся лечению и по выраженности превышающей ожидаемую при данном повреждении, часто направляют на психиатрическую экспертизу. Врачам-психиатрам известны соматоформные расстройства, однако их знания о неврологических расстройствах, например КРБС и фибромиалгии, недостаточны. Если боли, вызванные повреждением, непропорциональны степени повреждения или симптомы боли нельзя объяснить стандартными моделями этиологии боли, следует всегда рассматривать КРБС в качестве альтернативного диагноза соматоформному расстройству. Соматоформное расстройство характеризуется либо физическими симптомами, имитирующими психиче-

ское заболевание или повреждение, при котором отсутствует обнаруживаемая органическая причина, либо если причина физических симптомов, таких как боль или неврологические нарушения, обнаружена, но их при этом нельзя полностью объяснить природой повреждения и предполагается, что они поддерживаются психологическими механизмами. Считается, что симптомы, обусловленные соматоформным нарушением, являются проявлением ментального расстройства или имеют психогенное происхождение [6]. Симптомы телесных и чувствительных нарушений распространены при КРБС и часто ошибочно принимаются за соматоформные расстройства, в частности конверсионные или болевые расстройства. Основным критерием КРБС считается непропорциональность боли повреждению; к сожалению, это также является критерием соматоформного болевого расстройства. Организована рабочая группа для новой редакции Руководства по диагностике и статистике психических расстройств, чтобы пересмотреть номенклатуру соматоформных расстройств и снизить частоту ошибочного диагноза соматоформных нарушений при терапевтических заболеваниях (например, КРБС, фибромиалгии и волчанке). Исследователи пытаются выяснить, коррелируют ли психологические факторы с возникновением КРБС. Они выполнили качественный системный обзор 31 эмпирического исследования психологических факторов и КРБС. Из-за недостаточного качества методологии этих исследований авторы интерпретировали данные с осторожностью. Перспективные исследования показали отсутствие взаимоотношений между депрессией, тревогой или невротическим состоянием и КРБС 1 типа. Рассмотренные ретроспективные и перекрестные исследования не позволили сделать заключение из-за противоречивых результатов. Хотя некоторые исследования не подтверждают психогенную модель, исследователи обнаружили, что день, в который интенсивность боли была выше (вспышка КРБС), позволяла прогнозировать большую выраженность депрессии, тревожности и страха. И наоборот, в работе [8] указывается, что депрессия и тревожность были прогностическими показателями большей выраженности боли у пациентов. Harden et al. исследовали симптомы КРБС после артропластики колена сустава [9]. Авторы обнаружили значимую связь большей степени тревожности перед операцией с диагнозом КРБС в течение месячного периода последующего наблюдения. Однако авторы не указывали тот факт, что больные с большей тревожностью перед операцией могли испытывать более выраженные боли и, предположительно, расстройства вегетативной системы; обе эти особенности характерны для КРБС. Тревожность перед операцией не являлась значимым прогностическим показателем диагноза КРБС в течение 3- и 6-месячного периода последующего наблюдения; это подчеркивает взаимоотношение между тревожностью и КРБС, хотя, по-видимому, причинная связь здесь отсутствует. В противоположность психогенной модели, в публикации [9] указано, что предоперационная депрессия не является значимым прогностическим показателем КРБС. Кроме того, исследователи обнаружили, что исходная интенсивность боли не является прогностическим показателем начального диагноза после операции, но является прогностическим показателем диагноза КРБС в течение 3- или 6-месячного периода наблюдения. Также было обнаружено, что у пациентов с большей тяжестью КРБС в течение 6 и 12 месяцев последующего наблюдения повышается тяжесть послеоперационной депрессии [10]. Это показывает, что, вероятно, всего, депрессия развивается вследствие хронической боли, а не является провоцирующим фактором КРБС. Интуитивно авторы также отметили положительную связь интенсивности боли и большей тяжести КРБС на протяжении 6-месячного

периода наблюдения. Доказано, что способ взаимодействия психологических факторов при КРБС очень сложен [8]. Однако авторы обнаружили, что больные с КРБС часто оказываются в «порочном круге», когда боль вызывает эмоциональные расстройства и больные перестают пользоваться конечностью за счет вегетативных процессов, что, в свою очередь, усиливает боль. Результаты исследований [9, 10] говорят, что этот цикл может быть фактором, способствующим поддержанию болезни, и подтверждают связь между интенсивностью боли и сопутствующим психологическим расстройством. Кроме того, был проведен систематический обзор пяти исследований взаимосвязи между бессонницей и КРБС 1 типа [7]. Два исследования не выявили различий в выраженности бессонницы между группой с КРБС 1 типа и контрольной группой; однако два исследования показали большую частоту бессонницы у пациентов с КРБС 1 типа по сравнению с контрольной группой. Необходимо провести больше исследований для оценки взаимосвязи между КРБС 1 типа и бессонницей, чтобы точнее установить взаимоотношение между неврологической болью и нарушениями сна. Однако логично предположить, что боль и связанный с ней дискомфорт влияют на засыпание и поддержание сна, таким образом, воспроизведение результатов этих исследований может свидетельствовать о прямой корреляции между КРБС и бессонницей. По ограниченным данным исследований в этой области можно судить о вероятной роли психологических факторов в возникновении КРБС, однако точный характер взаимоотношений неизвестен. Несколько исследований показали, что боль является прогностическим показателем более выраженной депрессии, тревожности и страха; и авторы допускают, что боль влияет на психологические симптомы, которые, в свою очередь, усугубляют симптомы боли [8]. Доказательств психологических факторов как причины боли у больных КРБС не получено. Учитывая эти результаты, для психиатров представляется разумным исследовать пациентов, соответствующих критериям диагноза КРБС Международной ассоциации по исследованию боли (IASP), на расстройства настроения и тревожные расстройства. Если у пациента есть сопутствующее нарушение настроения или тревожное расстройство, не следует ограничивать медикаментозное лечение паллиативным, направленным только на обезболивание (например, анальгетики). Следует также назначить препараты для лечения депрессии и тревожности (например, ингибиторы обратного захвата серотонина или трициклические соединения), так как депрессия и тревожность могут усугубить боль [8]. При наличии сопутствующего нарушения сна либо любых других сопутствующих физиологических нарушений медикаментозную терапию следует планировать так, чтобы число получаемых пациентами лекарств не превышало необходимое с клинической точки зрения. Например, согласно [12] выбор седативного антидепрессанта или атипичного антидепрессанта может облегчить нейропатическую боль, снизить симптомы депрессии и тревожности и индуцировать засыпание. Это позволяет снизить взаимодействия и долговременные побочные явления многокомпонентной терапии. Обзор литературы показывает, что психологические воздействия, усиливающие активацию парасимпатической нервной системы, например аутогенная тренировка, гипнотерапия, наведение образов, прогрессивное расслабление мышц и термическая биологическая обратная связь, помогают уменьшить тревожность и депрессию, а также симптомы, связанные с КРБС (боль, температуру, приток крови) [8]. Направление эффектов лечения неясно, так как во время исследований не выяснялось, облегчает ли терапия боль за счет снижения тревожности и депрессии либо эти меры уменьшают психологические симптомы, способствующие поддер-

жанию боли и связанного с ней поведения. Тем не менее снижение активации симпатической нервной системы за счет техник расслабления, по-видимому, многообещающе, учитывая значительную роль нарушений вегетативной нервной системы в патологии КРБС. Исследования подтверждают, что симптоматика КРБС лучше всего поддается психологическим и фармакотерапевтическим методам лечения в сочетании с физио- и трудотерапией.

Неврологические нарушения, связанные с КРБС

Психогенная модель не учитывает неврологические и нейроанатомические нарушения, связанные с патологией КРБС. Schwartzman et al. исследовали эти подразумеваемые нарушения у больных КРБС с помощью обширного набора нейрофизиологических тестов [13]. Приблизительно у 64,95% больных с КРБС наблюдалось ухудшение способности к умственным манипуляциям высшего порядка. 42,33% из этих пациентов получили оценку от слегка сниженной до ниже средней во всех тестах на исполнительные функции, а 22,62% получили слегка сниженную оценку во всех тестах на исполнительные функции и низкую или сниженную оценку в тестах на вербальную память. Одновременное применение функциональной МРТ и ПЭТ могло бы показать, связаны ли нейроанатомические нарушения с ухудшением способности к умственным манипуляциям высшего порядка. Gehat et al. провели посмертное исследование, показавшее значительные изменения и атрофию серого и белого вещества в зонах мозга, участвующих в восприятии боли, эмоциональном опыте и вегетативных функциях, по сравнению с контролем [14]. Атрофия или снижение объема нервных клеток головного мозга, связанная с патологией КРБС, может объяснить сложности, с которыми сталкиваются больные КРБС при оценке кратковременной памяти и исполнительной функции в исследовании [13]. Психогенная модель не может объяснить вышеупомянутые нарушения мозга. Исследование [15] показало, что пациенты с хроническими болями, включая больных с КРБС, испытывают сложности с принятием эмоциональных решений. В задаче, связанной с азартной игрой, больные с КРБС не показали улучшения со временем, в отличие от других пациентов с хроническими болями. Интересно отметить, что у больных КРБС когнитивные способности, по-видимому, независимы от боли, что подтверждает данные [14] о возможности нарушений мозга и неврологических нарушений у больных КРБС. Исследование [15] показало, что другие когнитивные способности, например кратковременная память, внимание и общий интеллектуальный уровень, в популяции пациентов с хроническими болями находятся в пределах нормы. Таким образом, между больными с КРБС и хроническими болями, по-видимому, имеются различия в когнитивной способности. Исследование возможной зависимости между улучшением результатов тестов и уменьшением боли также могло бы прояснить причину ухудшения способности к умственным манипуляциям высшего порядка у больных КРБС. Представляется правдоподобным, что способность обращать внимание на раздражители и закреплять информацию может ухудшиться из-за лекарств, применяющихся при болях и способных вызвать ретроградную амнезию (например, трамадол, бензодиазепины, противосудорожные препараты, обезболивающие). Показана разработка когнитивных методов терапии, предотвращающих или снижающих нарушения нейропсихологических функций. Кроме того, было бы интересно оценить, снижает ли повышение когнитивных способностей при умственных манипуляциях высшего порядка (например, обучение техникам запоминания путем группировки информации) депрессию и боль.

Нарушения когнитивного картирования и восприятия тела

Lewis et al. исследовали нарушения восприятия собственного тела, приводившие к боли и нетрудоспособности у людей с КРБС [16]. У больных с КРБС часто отмечались определенные типы измененного восприятия собственного тела, например чувство неприязни по отношению к собственной пораженной конечности («мне неприятно, что моя рука ведет себя таким образом»), несоответствие между тем, что очевидно, и ощущениями в пораженной конечности («фактически я ощущаю кончики своих пальцев как костяшки»), искаженный умственный образ пораженной конечности («я могу видеть свой большой палец и не могу видеть все остальное ниже колена»), спектр ощущений разобщенности в пораженной конечности («она ощущается как инородное тело, которое вам приходится носить на себе»), осознанное внимание к пораженной конечности («раньше я старался спрятать ее»). Из-за этих мыслей о разобщенности частей тела пациенты не уделяют внимания или не занимаются лечением пораженной конечности, и часто у них обнаруживаются симптомы, напоминающие синдром игнорирования [17]. Frettloh et al. обнаружили сходные явления, показав, что у больных с КРБС вероятность возникновения симптомов игнорирования выше, чем у остальных больных с хроническими болями [17]. Кроме того, больные с КРБС чаще других больных с хроническими болями описывали свою конечность в обезличенной форме. В рамках продолжения исследования искаженного восприятия частей тела авторы изучали больных с КРБС, у которых были поражены руки [18]. 54,4% пациентов сообщили, что ощущали свою руку как «инородную» или испытывали «странное» ощущение (например, «это не моя рука», «мне кажется, будто это рука другого человека»). У 48% больных КРБС также отмечено ухудшение способности к идентификации пальцев пораженной руки по сравнению с противоположной рукой. Эти результаты вызывают много вопросов, на которые еще предстоит ответить, особенно о правомерности КРБС. Возможно, что за такое искаженное восприятие тела отвечают нарушения когнитивного картирования. Однако если рассматривать КРБС с точки зрения психогенной модели, эти нарушения в восприятии тела могут быть рассмотрены как вариант дисморфофобии. Если эти поведенческие проявления связаны с дисфункциями собственного образа, вероятно, что зеркальная терапия, часто успешно используемая для коррекции нейронной обратной связи от пораженной части тела, окажется неэффективной. Тем не менее важно установить, каким образом такие нарушения способствуют восприятию боли, а также возможные способы их лечения. Необходимы дальнейшие исследования этиологии и распространенности этих когнитивных искажений. Имобилизация конечности (являющаяся одной из причин КРБС [1]) может вызвать изменения в функции и восприятии конечности. Когда повреждение вызывает болевую реакцию, стремление щадить пораженную часть является естественной реакцией защиты от дальнейшего повреждения; если боль не ослабевает, такое оберегающее поведение иммобилизует конечность. Вероятно, что иммобилизация здоровой конечности по причине лечебных вмешательств или защитных механизмов в конечном итоге должна вызвать нарушения в восприятии тела за счет механизмов нейронной обратной связи. Ответная реакция при неиспользовании конечности может инициировать изменения нервных путей, которые, как полагают, инициируют трофические изменения, изменения температуры и агрессивные иммунные реакции, в конечном итоге способствующие усиленному восприятию боли [19]. Кроме того, недостаточное использование пораженной конечности из-за ее иммобилизации вследствие боли может привести к

страху движения, который, в свою очередь, запускает процесс сенсibilизации к боли [20]. Полагают, что криотерапия, которая применяется для борьбы с послеоперационным воспалением, также воздействует на чувствительные и двигательные пути и вызывает нарушения восприятия тела [1]. Проведение исследований на людях, чтобы выяснить, вызывает ли иммобилизация здоровой конечности развитие патологии типа КРБС, неэтично, таким образом, необходим более творческий подход к планированию исследований. Wen-Wu et al. изучали крысу, конечность которой была иммобилизована после перелома большеберцовой кости [21]. У крысы развились биологические изменения, сходные с наблюдаемыми у больных с КРБС (повышение активности ферментов, сосудистые изменения и изменения кости). Возможно, что воспроизведение результатов этого исследования и новые исследования помогут снизить частоту КРБС в результате иммобилизации конечности. Полагают, что лечение, направленное на коррекцию дисфункции обратной связи, например при иммобилизации конечности, с использованием визуальных стимулов (например, зеркальная терапия), снижает боль, когнитивные искажения, связанные с болью, и дисфункцию (например, неспособность или нежелание использовать конечность). В исследовании [19] было показано, что зеркальная терапия уменьшает боль, скованность и дисфункцию на ранних стадиях КРБС 1 типа. Однако эти эффекты были минимальны при хронических или трофических проявлениях болезни.

Обсуждение

Получены убедительные доказательства, свидетельствующие против психогенной модели развития КРБС. Исследователи изучали гипотетические причины и последующие нарушения, связанные с этим трудным для понимания синдромом. На основании ограниченных данных исследований в этой области можно предположить, что психологические факторы играют роль в развитии КРБС, однако точное взаимоотношение неизвестно. Несколько исследований показали, что хроническая боль является прогностическим показателем большей тяжести депрессии, тревожности и страха; и авторы [8] допускают, что боль влияет на психологические симптомы, которые, в свою очередь, усугубляют боль. Однако доказательств того, что психологические факторы вызывают боль, дисфункцию вегетативной нервной системы и нарушения движений у больных с КРБС, не получено. Учитывая эти данные, врачам-психиатрам следует исследовать пациентов, соответствующих критериям КРБС, установленным Международной ассоциацией по исследованию боли (IASP), на расстройства настроения и тревожные расстройства. Кроме того, необходимо исключить соматоформные нарушения, так как симптомы КРБС имеют общие диагностические критерии. Важнее всего то, что быстрое начало лечения КРБС является важной предпосылкой хорошего прогнозируемого исхода, однако в большинстве лечебных учреждений направление в клинику, специализирующуюся на лечении боли, либо к соответствующим специалистам происходит через недопустимо долгий срок. В большинстве случаев надлежащее интенсивное лечение начинается со значительной задержкой, что связано с недостаточным опытом врачей-терапевтов в распознавании КРБС. В идеале должны быть какие-то механизмы, гарантирующие быстрое направление больных с КРБС к специалистам. Учитывая растущее число случаев КРБС [3], всем врачам-терапевтам и психиатрам следует посещать образовательные семинары, посвященные КРБС, чтобы понять механизмы его возникновения, которые вряд ли обусловлены психогенными факторами. На таких семинарах должен быть представлен обзор: (а) предполагаемых причин КРБС; (б) возможных симпто-

мов; (с) соответствующих методов диагностики (например, шкала депрессии Бека, шкала тревожности, шкала Векслера для оценки интеллекта у взрослых, анкета для оценки боли по МакГиллу); критериев для направления к специалистам (например, неврологу или в клинику, специализирующуюся на лечении боли); и (е) психологических методов лечения (например, аутогенная тренировка, прогрессивное расслабление мышц, гипнотерапия и биологическая обратная связь). Кроме того, имеется потребность в оценке эффективности физиотерапии для облегчения боли и устранения нетрудоспособности у больных с КРБС. ❖

Литература

1. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome // *Anesthesiology*, 2010, 113 (3), 713–25.
2. Harden R.N., Bruehl S., Stanton-Hicks M., Wilson P.R. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome // *Pain Med.*, 2007, 8 (4), 326–31.
3. de Mos M., de Bruijn A.G., Huygen F.J., Dieleman J.P., Stricker B.H., Sturkenboom M.C. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study // *Pain*, 2007, 129 (1–2), 12–20.
4. Pawl R.P. Controversies surrounding reflex sympathetic dystrophy: a review article // *Curr Rev Pain*, 2000, 4 (4), 259–67.
5. Feliu M.H., Edwards C.L. Psychologic factors in the development of complex regional pain syndrome: history, myth, and evidence // *Clin J Pain*, 2010, 26 (3), 258–63.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
7. Beerhuizen A., van 't Spijker A., Huygen F.J., Klein J., de Wit R. Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review // *Pain*, 2009, 145 (1–2), 52–9.
8. Bruehl S., Chung O.Y. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management // *Clin J Pain*, 2006, 22 (5), 430–7.
9. Harden R.N., Bruehl S., Stanos S., Brander V., Chung O.Y., Saltz S., et al. Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study // *Pain*, 2003, 106 (3), 393–400.
10. Harden R.N., Bruehl S., Perez R.S., Birklein F., Marinus J., Maihofner C., et al. Development of a severity score for CRPS // *Pain*, 2010, 151 (3), 870–6.
11. Merskey H., Bogduk N. Taxonomy IASpPTFo. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994.
12. Nishishinya B., Urrutia G., Walitt B., Rodriguez A., Bonfill X., Alegre C., et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy // *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47 (12), 1741–6.
13. Schwartzman R.J., Alexander G.M., Grothusen J.R., Paylor T., Reichenberger E., Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study // *Pain*, 2009, 14 (1–3), 107–15.
14. Geha P.Y., Baliki M.N., Harden R.N., Bauer W.R., Parrish T.B., Apkarian A.V. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions // *Neuron*, 2008, 60 (4), 570–81.
15. Apkarian A.V., Sosa Y., Krauss B.R., Thomas P.S., Fredrickson B.E., Levy R.E., et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task // *Pain*, 2004, 108 (1–2), 129–36.
16. Lewis J.S., Kersten P., McCabe C.S., McPherson K.M., Blake D.R. Body perception disturbance: a contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS) // *Pain*, 2007, 133 (1–3), 111–9.
17. Frettlöh J., Huppe M., Maier C. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins // *Pain*, 2006, 124 (1–2), 184–9.

Полный список литературы находится в редакции.

Деафферентационный ятрогенный нейропатический болевогой синдром у больного с постинсультной плечевой периартропатией

Е.А. Широков, Е.Л. Лейдерман

ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр»

Non nocere.

Гиппократ (главная заповедь врача)

Лечение упорных хронических болей представляет сложную медицинскую задачу. В реальной клинической практике врач сталкивается с «проблемными» пациентами, для которых не существует готовых клинических рекомендаций и стандартов. В данной статье приведено клиническое наблюдение, в котором акцент сделан не на диагностические трудности, а на лечебную тактику ведения пациента.

Пациент К., 60 лет. На консультативном приеме предъявляет жалобы на постоянную выраженную боль в области плечевого сустава, сопровождающуюся ощущением жжения в области плеча и кисти. Периодически возникает ощущение прохождения электрического тока («прострелы») от плеча к локтевому суставу. Боль усиливается при малейшем движении, при вертикализации после утреннего пробуждения и несколько уменьшается при прикладывании к конечности холода. Больной рассказывает, что периодически он ощущает руку в различных местах (за головой, в стороне от туловища), отмечает наличие третьей руки. «Рука мешает, она не нужна», поэтому больной просит направить его к хирургу для ампутации больной конечности.

Ан. morbi: Через месяц после перенесенного ишемического инсульта (в 51 летнем возрасте) упал на левое плечо. Был диагностирован подвывих левого плечевого сустава. С этого времени больного стала беспокоить боль в области плечевого сустава. Вначале боль (в течение двух лет) купировалась приемом анальгетиков. Спустя два года из-за неэффективности НПВС больному проведено кратное периартикулярное введение дипроспана, эффект отмечался в течение 6 месяцев. Отмечая неэффективность консервативной терапии и надеясь на больший и более быстрый эффект от оперативного лечения, больной обратился за помощью к нейрохирургам. В течение года пациенту последовательно проведена высокочастотная деструкция ганглиев, селективная дорсальная ризотомия (февраль 2007 г.), стереотаксическая деструкция ядер таламуса справа (сентябрь 2007 г.). После каждой операции боль не только не уменьшалась, а, наоборот, усиливалась: после криостереотаксиса на ядрах таламуса боль приобрела невыносимый жгучий характер.

St. loc.: активные движения в плечевом, локтевом, лучезапястном суставах левой руки отсутствуют. Пассивные движения в полном объеме. Снижен мышечный тонус в левой руке. Грубые нарушения глубокомышечного чувства: пациент не дифференцирует движения в межфаланговых суставах пальцев руки локтевом суставе, снижена вибрационная чувствительность на парализованной конечности. Не ощущает укол иглой и прикосновение волоском Фрея (болевая и тактильная аналгезия и анестезия). Спастичность в левой ноге, положительный синдром Бабинского слева.

Диагноз: постинсультная периартропатия, стойкий выраженный болевой синдром на фоне левостороннего гемипареза (паралич верхней конечностей).

Состояние после высокочастотной деструкции ганглиев, селективной дорсальной ризотомии (февраль 2007 г.) и стереотаксической деструкции ядер таламуса справа (сентябрь 2007 г.).

Рекомендовано: прегабалин (Лирика) (450 мг/сут), amitriptylin 25 мг/сут. Во время повторной консультации спустя месяц больной отмечает улучшение ночного сна и уменьшение интенсивности боли, она «стала терпимая».

Обсуждение

В основе постинсультной периартропатии лежит перерастяжение капсулы плечевого сустава из-за измененного тонуса паретичной конечности и подвывиха плечевой кости. Поэтому падение в данном случае, скорее, явилось не причинным, а провоцирующим фактором, отягощающим течение уже имеющейся патологии. Для данного типа поражения характерен ноцицептивный механизм болевого синдрома, что является основанием для назначения НПВП. Однако назначение препаратов из этой группы, так же как и периартикулярное введение дипроспана, не было эффективным, поскольку не было учтено формирование нейропатического болевого синдрома. В данном случае нейропатический механизм мог быть обусловлен раздражением подмышечного нерва из-за изменения положения эпифиза плеча в суставной впадине вследствие ослабления «корсетирующей» функции мышц плеча и подвывиха плеча. Таким образом, течение болевого синдрома приобрело

рело хронический характер. Присоединившаяся неуверенность в эффективности медикаментозной терапии и стойкость выраженного характера болевого синдрома способствовали появлению депрессивного состояния.

В тот период времени пациенту был назначен Целебрекс в дозе 200 мг в сутки и Нейронтин (9 капсул по 300 мг) в течение 3 месяцев, интенсивность боли уменьшилась. Однако как только больной прекращал прием Нейронтин, боль возобновлялась. Не получив разъяснения от врача о необходимости постоянного приема габапентина, пациент обращается за помощью к нейрохирургам. Следует отметить, что к этому времени у пациента уже сформировался хронический болевой синдром, сопровождающийся депрессивным состоянием.

По определению Международной ассоциации по изучению боли, хронической болью называется болевое ощущение, которое продолжается сверх нормального периода заживления (IASP, 1980). Хроническая боль отличается развитием дополнительных нейрофизиологических реакций, резким возрастанием влияния психологических факторов, что значительно повышает устойчивость пациента к лечению. То, что, по мнению многих патофизиологов и клиницистов, эта боль является патологической, утратившей физиологическую сигнальную функцию, дает основание говорить о хронической болезни как самостоятельном заболевании [3, 5]. В механизмах трансформации острой физиологической боли в хроническую патологическую придается значение феномену «болевого памяти», или «соматосенсорной памяти». В ряде исследований показано сходство ранее перенесенной острой боли и сформировавшейся впоследствии хронической, сочетающейся с идентичностью локализации болевых ощущений [5]. Полагают, что ощущение боли включает в себе не просто одномоментный анализ афферентного ноцицептивного входа, а динамический процесс, испытывающий влияние ранее перенесенных болевых ощущений, то есть поведенческий результат во многом зависит от пережитого «болевого опыта» [2, 3].

В последние годы разработана и внедряется в клиническую практику биопсихосоциальная концепция боли, которая не только оценивает весь комплекс явлений, приводящих к развитию боли, но и определяет пути наиболее эффективной терапии [2, 7].

Таким образом, при принятии решения о выборе деструктивного нейрохирургического метода лечения не был учтен сформировавшийся хронический болевой синдром, при котором в патологический процесс вовлекаются другие отделы системы болевой чувствительности, в частности структуры головного мозга, ответственные за осуществление чувства боли, ее подавление и эмоциональную окраску. Следует отметить, что при пересечении периферических нервов пересекаются А-дельта волокна, по которым реализуются механизмы сегментарного торможения, и уже это могло быть причиной формирования деафферентационной боли. Кроме этого, известно, что при центральных болях стереотаксическая криоталамотомия неэффективна.

В результате высокочастотной деструкции ганглиев и последующей за ней селективной (?) дорсальной ризотомии и стереотаксической деструкции ядер таламуса справа (сентябрь 2007 г.) у пациента были утрачены все виды чувствительности: болевой, тактильной, температурной (холодовой и тепловой), вибрационной, что квалифицируется как деафферентационный синдром. К грубым нарушениям поверхностной и глубокой чувствительности присоединились психоэмоциональные расстройства в виде нарушения схемы тела.

По-видимому, на тот период целесообразным выбором могли быть методы функциональной нейрохирургии — электростимуляция спинного мозга и структур головного мозга, которые расширяют возможности лечения центральных нейропатических и деафферентационных болей, не поддающихся медикаментозной терапии.

Таким образом, у больного после деструктивных нейрохирургических вмешательств развились характерные клинические признаки центрального деафферентационного (фантомноподобного) хронического нейропатического болевого синдрома, что подтверждается каузальноподобным характером боли (ощущение прохождения электрического тока, онемение, жжение), сопровождающейся механической и тепловой аллодинией. Нарушение схемы тела связано с нарушением интеграции чувствительных восприятий и с расстройством понимания пространственных отношений. В данном случае в развитии нарушения схемы тела, помимо тотальной хирургической деафферентации, имеет значение правополушарная локализация нарушения мозгового кровообращения при одновременном наличии левосторонней гемиплегии, гемипарезии.

Наиболее частой причиной развития деафферентационных болевых синдромов являются травмы (перерыв периферических нервов, отрыв корешков от спинного мозга). В данном случае деафферентационная боль явилась следствием проведенных хирургических операций на болепроводящих путях у больного с уже сформировавшимся хроническим болевым синдромом. Нельзя не согласиться с мнением М. Devor (1997) о неправомерности отождествления термина «деафферентационная боль» с понятием «периферическая нейропатическая боль».

Больному был назначен прием ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба, амитриптилина и прегабалина в дозе 450 мг (3 раза по 150 мг в день). На данной дозе пациент отметил уменьшение интенсивности болевого синдрома. При последующей консультации через 3 месяца достигнутый эффект сохранялся.

В данном случае выбор прегабалина был обусловлен его доказанной эффективностью при лечении нейропатической боли вследствие поражения центральных структур — при травме спинного мозга [1, 2] и в лечении генерализованных тревожных расстройств [4, 5]. Также было показано, что одной из причин уменьшения боли является существование у прегабалина свойств усиливать нисходящие супраспинальные норадренергические влияния [1, 3]. Препарат зарегистрирован для лечения центральной и периферической нейропатической боли у взрослых и широко используется для лечения пациентов с нейропатической болью различной этиологии.

Клинический диагноз сформулирован как «деафферентационный ятрогенный нейропатический болевой синдром у больного с постинсультной плечевой перипатией». Резюмируя обсуждение данного клинического случая, следует отметить, что на хронизацию болевого синдрома повлияло не только перенесенное нарушение мозгового кровообращения, усугубленное падением на парализованное плечо, но и бессистемное назначение анальгетической терапии. Именно непоследовательное назначение препаратов разных групп, несоблюдение правил приема с учетом фармакокинетики, отсутствие постоянного контакта пациента с врачом и, как следствие, формирование неуверенности в действиях врачей и неуверенности в собственных силах при сохранении выраженного характера болевого синдрома заставили пациента обратиться за нейрохирургической помощью. Выбор деструктивных нейрохирургических вмешательств при

сформировавшемся хроническом болевом синдроме нельзя считать обоснованным и правомерным. Альтернативой в тот момент являлись методы хронической хирургической электростимуляции спинного мозга, глубоких структур и коры головного мозга. В настоящее время может обсуждаться возможность только стимуляции коры головного мозга.

Чем мы можем помочь больному сейчас в сложившейся ситуации? Поскольку отмечена положительная динамика при назначении amitriptyline (25 мг в сутки), pregabalin (450 мг в сутки), необходимо продолжить прием данных препаратов, находясь в постоянном контакте с пациентом. Можно попытаться постепенно уменьшать дозу pregabalin до 300 мг. Сочетание трициклических антидепрессантов с трамадолом не рекомендуется из-за возможного развития серотонинергического синдрома. 

Источник: ManagePain. – 2014. – №1. – С. 57-59.

Литература

1. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007. — 192 с.
2. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. — М.: «АММ ПРЕСС», 2012. — 568 с.
3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
4. Шабалов В.А., Исагулян Э.Д. Что делать с «трудной» болью? (Электростимуляция спинного и головного мозга в лечении хронической неонкологической боли). — М.: Изд-во «XXX», 2008. — 96 с., с ил.
5. Melzack R., Katz J. Pain measurement in persons in pain / Textbook of pain. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 337–351.
6. Sindrup S.H., Jensen T.S. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action // Pain, 1999, Vol. 83, 3, 389–400.
7. Handbook of Pain Assessment. Edited by D. C. Turk, R. Melzack, New York, Guilford Press, 2001, 798 p.

Болит спина? – Выпейте антибиотик!

Владимир Романенко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев
Украинская ассоциация по изучению боли (УАИБ), г. Киев

Звучит парадоксально, не правда ли? Однако, недавние исследования показали, что антибиотики действительно могут быть полезны при хронической боли в нижней части спины (ХБНС).

Практически каждый человек на Земле в какой-либо момент жизни сталкивался с болью в нижней части спины. Боль в спине является наиболее распространенной причиной отсутствия в рабочем месте. Исследовательская группа из Университета Южной Дании в 2-х исследованиях показала, что причиной боли у 40% пациентов с ХБНС может быть бактерия.

В первое исследование вошёл 61 пациент (средний возраст 46,4 года, 27% женщин), которые имели МРТ-подтвержденную грыжу диска и готовился к оперативному лечению по этому поводу. Все пациенты были иммунокомпетентны. Никому из пациентов ранее не проводилось оперативное лечение или эпидуральное введение стероидов. В условиях строгой стерильности исследователи брали у каждого пациента образцы ткани. Бактериальная культура была обнаружена в 46% случаев, причем в 40% случаев это была анаэробная бактерия *Propionibacterium acnes*, которая обычно обнаруживается на коже человека, в волосяных фолликулах и в деснах. 7% пациентов имели микс из 1-й анаэробной и 1-й аэробной культуры. Ни в одном образце тканей не было обнаружено более 2-х бактериальных культур, что говорит об отсутствии интраоперационной контаминации, при которой обнаруживалось бы множество кожных бактериальных культур.

Результаты также показали, что в 80% случаев в позвонках, прилежащих к дискам, в ядрах которых была обнаружена анаэробная культура бактерий, развиваются новые изменения по типу Модик-1*. Подобные изменения не были выявлены ни у одного из пациентов с аэробным бактериальным инфицированием и встречались лишь у 44% пациентов, у которых не была выделена ни одна бак-

териальная культура. Была установлена статистически значимая связь между наличием анаэробной бактерии и развитием новых изменений по типу Модик-1 ($P = 0,0038$) с отношением шансов 5,6. (ДИ 95%, 1,51 – 21,95).

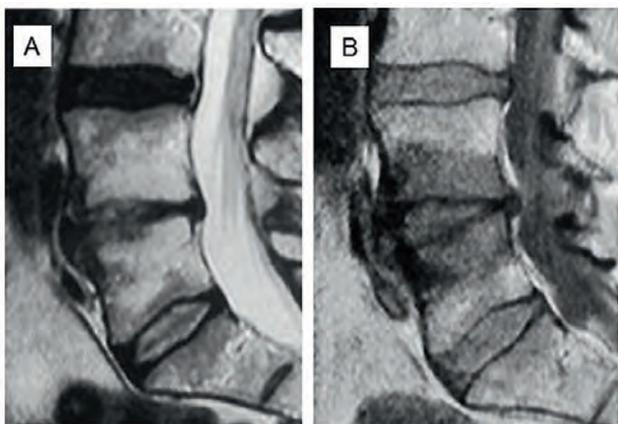
* Для справки: изменения по типу Модик-1 – это субхондральные фиброзно-васкулярные изменения костного мозга позвонков, которые визуализируются исключительно на МРТ снимке и характеризуются снижением интенсивности сигнала на T1-взвешенном изображении и повышением – на T2. Пример изменений по типу Модик-1 приведен на рисунке 1.

Второе двойное слепое, рандомизированное исследование показало преимущество антибиотикотерапии по сравнению с плацебо в уменьшении боли и улучшении функции. В исследование вошло 162 пациента с ХБНС, длящейся более 6 месяцев, и грыжей диска, предшествующей появлению боли. Все пациенты имели изменения по типу Модик-1 в позвонках, прилежащих к измененному грыжей диску. Подобные изменения наблюдаются у 6% людей в общей популяции и от 35 до 40% пациентов с болью в спине. Пациенты были рандомизированы в группу амоксициллин-клавулата (500/125 мг) или плацебо трижды в сутки на протяжении 100 дней. Оценка проводилась в первый день, в конце лечения и через 1 год. 144 пациента дошли до конца исследования.

В группе пациентов, принимавших антибиотик, наблюдалось статистически значимое снижение боли по ВАШ (визуальной аналоговой шкале) и улучшение по шкале Роланда-Морриса, которое имело тенденцию к улучшению в течение года, даже после завершения приёма препарата. Так интенсивность боли по ВАШ в 1-й, 100-й день и через 1 год в группе антибиотика составила 6,7; 5,0; 3,7, тогда как в группе плацебо 6,3; 6,3; 6,3 ($P < 0,001$). Процент пациентов, испытывающих постоянную боль уменьшился с 73,5% до 19,5% в группе антибиотика и с 73,1% до 67,2% в группе плацебо ($P < 0,001$). Наблюдалась тенденция дозозависимого эффекта, когда двойная доза антибиотика показывала большую эффективность, однако, в рамках данного исследования, это не было статистически достоверно. Побочные эффекты наблюдались чаще в группе антибиотика (65% пациентов), чем в группе плацебо (23%).

Полученные данные звучат очень оптимистично и возможно даже революционно. Исследования определили анаэробную бактериальную инфекцию как возможную причину боли в спине при грыже диска и изменениях в прилежащих позвонках по типу Модик-1, а также показали высокую эффективность антибактериальной терапии. Однако это не означает, что всем без разбора пациентам с ХБНС необходимо назначать антибиотикотерапию, особенно учитывая столь широкую распространенность заболевания. Многие остаются неизвестным, например, как определить имеет ли пациент с болью в спине, грыжей диска и изменениями по типу Модик-1 анаэробную инфекцию, если он не был оперирован? Поэтому врачи и пациенты с нетерпением ждут новых исследований, которые выведут проблему боли в спине на новый уровень понимания. 📄

Рис. 1. Изменения тел позвонков L4-L5 по типу Модик-1 в T2 (А) и T1 (В) -взвешенном сагиттальном МР изображении.



Н/д — нет данных.

Список литературы находится в редакции.

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 периартикулярной 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 периартикулярных 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 периартикулярным 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 болей невропатического происхождения и хронических болевых синдромов;
- трициклические антидепрессанты (например, amitriptyline или doxepin), 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 (СТХ-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 (СТХ-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, Lafeber 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 — ICOAP (тазобедренный и коленный суставы). С помощью ICOAP оценивают болевые ощущения при ОА, включая интенсивность и частоту боли, влияние на настроение, сон и качество жизни. ICOAP 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 изнутри 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.

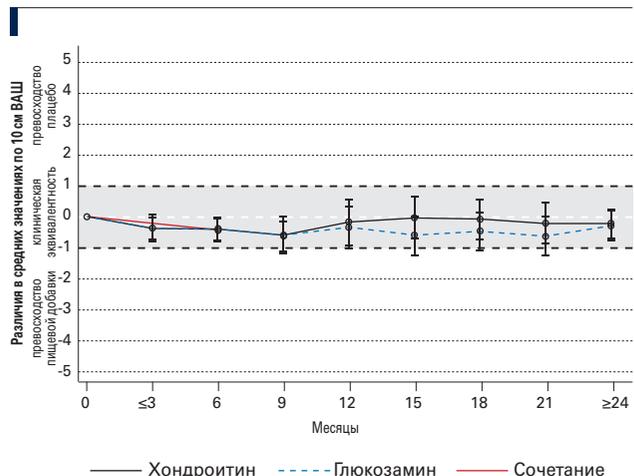
На рисунке ниже представлены суммарные оценки по разным временным точкам. Колебание по временным точкам не выходило за рамки, которые предполагались как случайные. Отраслевые независимые исследования продемонстрировали систематически меньшие эффекты, чем коммерчески финансируемые исследования.

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 (СВРП [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 остеоarтрогическими 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-волоконками (имеют инкапсулированные окончания), тонкими миелинизированными Аδ-волоконками, немиелинизированными чувствительными С-волоконками и симпатическими постганглионарными С-волоконками. 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.

НОВЫЕ 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.

Правила для авторів

1. Текст статті друкується на стандартному аркуші формату А4 (210x297 мм) (не більше 30 рядків на сторінці) шрифтом «Times New Roman» (14 кегль) в 1,5 інтервалі. Поля: верхнє і нижнє - по 25 мм, праве - 15 мм, лівє - 35 мм. Текст статті повинен включати слїдуючи елементи:

Резюме українською, російською та англійською мовами;

Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними проблемами;

Аналіз останніх досліджень і публікацій, з яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячена стаття, формулювання цілей статті (постановка завдання);

Висвітлення основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів (мета дослідження, наукові результати);

Висновки з даного дослідження;

Перспективи подальшого розвитку у даному напрямку.

2. Обсяг оригінальних статей — не більше 12 сторінок (включаючи список літератури, резюме, ілюстрації та підписи до них). Обсяг оглядових статей узгоджується з редакцією, але не повинен перевищувати 20 сторінок. Повідомлення про обмін досвідом, проблем викладання — до 6 сторінок, рецензії — до 4 сторінок.

3. На початку статті пишуться:

I) УДК;

II) прїзвище та ініціали автора (авторів, не більше 5),

III) назва статті (великими літерами, без абревіатур),

IV) найменування кафедри або відділу (в дужках вказати вченє звання, прїзвище та ініціали керівника) та назва організації, де виконана робота, місто та країна Офіційні мови — українська, російська, англійська.

4. Структура резюме (українська, російська та англійська мова): 1) назва статті (великими літерами), 2) прїзвище та ініціали автора (авторів),

3) текст резюме, 4) ключові слова, 5) назва установи, де виконана робота, і (в дужках) місто та країна, де знаходиться ця установа.

5. Автори рукописів зобов'язані дотримуватися міжнародних номенклатур. Назва фірм, що випускають лікарські засоби, апаратуру, реактиви, наводяться в оригінальній

транскрипції із зазначенням країни. Результати вимірювань подаються в одиницях Міжнародної системи (СІ).

6. Матеріал оригінальної статті має бути викладений чітко, стисло. Не рекомендується дублювати у тексті цифровий матеріал, який представлений в таблиці Редакція журналу не несе відповідальності за помилки авторів.

7. Формули виконуються за допомогою редактора «MS Equation». Діаграми виконуються в редакторі «MS Graph» або «Excel» і розташовуються в тексті

8. Таблиці слід друкувати в тексті на тому місці де вони повинні знаходитися. Розташування таблиць вертикальне, вони повинні мати номер (якщо таблиць 2 і більше), назву. Заголовок кожної графи повинен відповідати її змісту. Скорочення в назві таблиць не дозволяються. Цифрові дані подаються зі статистичною обробкою. Зазначається кількість досліджених об'єктів у кожній групі одиниць вимірювання.

9. Ілюстрації не повинні займати більше двох сторінок (разом з підписами до них). Підписи до рисунків розташовуються в тексті У підписах до фотографій мікропрепаратів необхідно вказувати збільшення об'єктива та окуляра, метод забарвлення зрізів. На електронних грамах рекомендується розміщувати масштабний відрізок. Неякісні ілюстрації до друку не приймаються.

10. У зв'язку з процесом входження в міжнародні наукометричні бази даних редакція проводить роботу по зміні правил оформлення бібліографічних списків відповідно до вимог бібліографічної та реферативної бази даних Scopus. З методичними рекомендаціями щодо оформлення транслітерированного (іпереведеного) пристатейного списку літератури та зразками оформлення основних видів літературних джерел можна ознайомитися на сайті www.journal.pain.ua

Кількість джерел у списку літератури оригінальних статей не повинна перевищувати 30, оглядових — до 50. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються.

11. Редакція має право скорочувати і виправляти статті Статті опубліковані в інших виданнях або надіслані в інші редакції подавати не дозволяється. У разі невиконання зазначених правил статті до публікації не приймаються і повертаються для доопрацювання.

12. Статті в електронному вигляді надсилайте на адресу info@pain.in.ua

12 ОКТЯБРЯ

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ
БОРЬБЫ С АРТРИТОМ



Українська Асоціація з Вивчення Болю
УАВБ
Divinum opus sedare dolorem



за підтримки



ЗИМОВА ШКОЛА УАВБ З БОЛЮ

«WINTER PAIN SCHOOL»

2017

23-25 ЛЮТОГО

Українська Асоціація з Вивчення Болю
УАВБ
Divinum opus sedare dolorem



Анкета на оформлення передплати

Паспортна частина

Прізвище: _____
Ім'я: _____
По-батькові: _____
Дата народження: ____ / ____ / ____ Стать: чоловіча жіноча

Домашня адреса

Адреса: _____
Місто: _____
Область: _____
Країна: _____ Індекс: _____

Адреса для листування

Як вказано вище

Адреса: _____
Місто: _____
Область: _____
Країна: _____ Індекс: _____

Телефон

Мобільний: _____
Домашній: _____
Робочий: _____

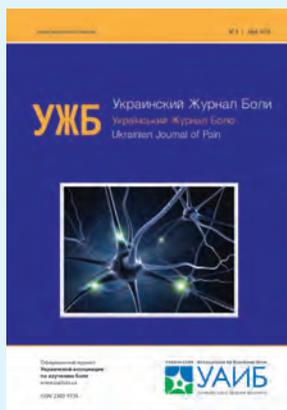
Інтернет зв'язок

Email: _____
Веб сайт: _____

Професійні дані

Спеціальність: _____
Місце роботи/навчання: _____
Посада: _____
Науковий ступінь не має кандидат наук доктор наук
Звання: не має доцент професор
Чи є Ви членом УАВБ? так ні

www.journal.pain.ua



Дата: _____ Підпис: _____

Вартість річної передплати на Український журнал болю становить **300 грн**.
Передплатити можна у відділенні будь-якого банку України.

Реквізити для оплати:

Отримувач: Українська асоціація з вивчення болю

Р/р: 26000060719578, **Код банку (МФО):** 304795, **ЄДРПОУ:** 36991146

Призначення платежу: внесок за отримання Українського журналу болю,
Прізвище, ім'я, по-батькові (повністю).

Примітка: прохання не змінювати формулювання платежу. Платежі з іншим формулюванням будуть повернуті.

З метою виконання умов Закону України "Про захист персональних даних" №2297-VI від 1.06.2010 передплатник добровільно дає свою безумовну згоду на обробку видавцем будь-яких персональних даних підписувача.

Анкета-заява на вступ у члени УАВБ

Паспортна частина

Прізвище: _____
Ім'я: _____
По-батькові: _____
Дата народження: ____ / ____ / ____ Стать: чоловіча жіноча

Домашня адреса

Адреса: _____
Місто: _____
Область: _____
Країна: _____ Індекс: _____

Адреса для листування

Як вказано вище

Адреса: _____
Місто: _____
Область: _____
Країна: _____ Індекс: _____

Телефон

Мобільний: _____
Домашній: _____
Робочий: _____

Інтернет зв'язок

Email: _____
Веб сайт: _____

Професійні дані

Спеціальність: _____
Місце роботи/навчання: _____
Посада: _____
Науковий ступінь не має кандидат наук доктор наук
Звання: не має доцент професор
Чи є Ви членом IASP? так ні

Особистий підпис

Дата заповнення

Членство в **Українській асоціації з вивчення болю (УАВБ)** є добровільним.

Стати членом УАВБ може будь-який громадянин України, особа без громадянства або громадянин іншої країни, який визнає цілі та завдання УАВБ та сплачує членські внески.

Переваги членства в УАВБ

- Можливість вступати в тематичні групи спеціального інтересу (ГCI)
- Безкоштовний доступ до Європейського журналу болю (European Journal of Pain)
- Безкоштовний доступ до Українського журналу болю (Ukrainian Journal of Pain)
- Знижена вартість участі в заходах, що проводяться УАВБ
- Доступ до бази конференцій і конгресів з болю
- Можливість отримувати освітні гранти
- Авторитетний статус члена УАВБ
- Сертифікат члена УАВБ

Вартість річного членства в УАВБ становить **200 грн**,
вартість членства для студентів і аспірантів – **100 грн**.

Реквізити для оплати членського внеску: Українська асоціація з вивчення болю, п/р 26000060719578, МФО 304795, ЄДРПОУ 36991146
Заповнену анкету разом з квитанцією про оплату необхідно надіслати за адресою: а/с 3, Київ, 01004, Україна або на info@pain.in.ua

Заповнюючи дану форму, Ви добровільно даєте свою згоду на передачу, обробку та зберігання Ваших персональних даних Українською асоціацією з вивчення болю.
Ви також даєте згоду на отримання інформаційних, новинних або рекламних повідомлень, періодичних видань, запрошень на заходи.

