



Opinion Leader

лидер мнений

”

**Скелетно-мышечная
боль: глобальный
вызов, стоящий
перед медициной
и обществом**

*Доктор
медицинских наук*

**КАРАТЕЕВ
Андрей Евгеньевич**

~ **С. 04** ~

3 (21) 2019

БОЛЬ

РАСШИРЯЯ ГРАНИЦЫ ПРИВЫЧНОГО В ТЕРАПИИ БОЛИ

АРКОКСИА® МОЖЕТ ПРЕДЛОЖИТЬ БОЛЬШЕ, ЧЕМ ВЫ ОЖИДАЕТЕ

- ▶ Широкие терапевтические возможности: дозировки 30, 60, 90, 120 мг¹
- ▶ Достигает максимальной концентрации в плазме так же быстро, как инъекционные формы НПВП^{1,2,5,6,*}
- ▶ Аркоксия® 120 мг оказывает наиболее выраженное обезболивающее действие при острой боли среди всех НПВП, опережая даже Кеторолак 60мг внутримышечно³
- ▶ Доказано снижает периферическую и центральную сенситизацию^{4,**}



Ключевая информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

Регистрационный номер: ЛСР-009511/08. Торговое название: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В клинических фармакологических исследованиях эторикоксиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, заливая небольшим количеством воды. Препарат АРКОКСИА® следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом. Остеоартроз. Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в день или 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит. Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При состоянии, сопровождающемся острой болью, препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый симптоматический период. Острый подагрический артрит. Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Острая боль после стоматологических операций. Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый период не более 3 дней. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гипералемия. Прогрессирующие заболевания почек. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: У пациентов с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП; у пациентов, имеющих в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение; сердечная недостаточность, нарушения функции левого желудочка, стеноз и задержка жидкости у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день; пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью)–30 мг один раз в день; у пациентов с нарушениями функции почек, одновременно применяющих ингибиторы АПФ, диуретики, ангиотензины I, особенно пожилые; у пациентов с клиренсом креатинина < 60 мл/мин; у пациентов с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящихся в группе риска при длительном применении НПВП. Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин); антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел); препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пожилых пациентов, которые одновременно принимают другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение. Пациентам с известными факторами риска развития СС-осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки пользы и риска. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата АРКОКСИА® пациентам, у которых в анамнезе имеются сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия. Во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на контроль АД, которое следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экзема; отек, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: таблетки покрытые пленочной оболочкой 30мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Не использовать по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.

1. Инструкция по применению препарата Аркоксия. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис. 3. <http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>. 4. Lars Arendt-Nielsen Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. 2016. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Кеторол. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Артоксан. * В дозировке 120 мг. ** В дозировке 60 мг в группе пациентов с остеоартрозом.



Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.
ООО «МСД Фармасьютикалс»
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов». Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94. www.msd.ru.

MUSC-1244567-0000 01.2018.

реклама



Opinion Leader

лидер мнений

Издатель
АННА ГУРЧИАНИ
Главный редактор
СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА
Руководитель направления
ОЛЬГА ЗЮЗЮКИНА
Арт-директор
ЕЛЕНА МАППЫРОВА
Фотограф
НАТАЛИЯ ВРЕМЯЧКИНА

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре. Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-66303
от 01 июля 2016 года.
Издательство «Лидер Мнений»
125412, г. Москва, ул. Ангартская,
д. 55, оф. 6 / +7 (926) 317-4445
opinionleaderjournal@gmail.com

Электронную версию выпущенных
номеров журнала можно бесплатно
скачать на сайте:
www.opinionleaderjournal.com
Журнал распространяется
бесплатно, только среди врачей. 18+
Подписано в печать 15.03.2019
Тираж 2500 экз.

Типография «ТРЕК ПРИНТ»
+7 (495) 785-5733 / www.trackprint.ru

Фото на 1-й странице обложки:
Доктор медицинских наук А. Е. Каратеев

Перепечатка материалов,
опубликованных в журнале
Opinion Leader, допускается только
по согласованию с редакцией.

БОЛЬ

3 (21) 2019

ТЕМА НОМЕРА:

Боль

Содержание



04–10

КРУПНЫМ ПЛАНOM

А. Е. Каратеев /
**Нам нужно
объединить усилия!**

11–20

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

А. Е. Каратеев /
**Фенотипы
скелетно-мышечной
боли**



22–24

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СООБЩЕСТВО

М. Л. Кукушкин /
**Медицина боли:
от понимания к действию**

26–30

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

О. С. Давыдов /
**Лечение
невропатической
боли: от клинических
рекомендаций к
реальной практике**

32–38

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ

В. Н. Амирджанова,
Е. Ю. Погожева, М. А. Макаров,
А. Е. Каратеев /
**Посттравматический
остеоартрит:
эпидемиология,
патогенез, подходы
к лечению**



3 (21) 2019

ТЕМА НОМЕРА:

Боль

Содержание

40–44

НОЗОЛОГИЯ

Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк,
А. В. Новикова, Д. В. Абельдяев /

**Спондилоартроз
(спондилоостеоартрит)
как причина боли в
спине: возможности
терапии**

54–60

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Е. В. Мороз /

**Профилактика
и лечение НПВП-
гастро/энтеропатии:
современные
возможности**

76–84

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

М. А. Кабалык /

**Молекулярные механизмы
регенерации хряща
и субхондральной кости
при внутрисуставном
введении хондроитина
сульфата натрия на
экспериментальной
модели остеоартрита**

46–52

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Е. С. Филатова /

**Роль центральной
нервной системы в
формировании
и поддержании
хронической боли
у пациентов
с заболеваниями
суставов**

62–68

ВЫБОР МЕТОДА

В. А. Нестеренко /

**Синдром сдавления
ротаторов плеча:
диагностика
и лечение**

86–87

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

**Важные отраслевые
события
2019 / март–июнь**

70–75

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

К. Е. Глемба, М. А. Макаров,
А. Е. Каратеев /

**Хроническая боль после
эндопротезирования
крупных суставов
у больных остеоартритом**

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

**ЧЕЛОВЕК
И
ЛЕКАРСТВО**

www.chelovekilekarstvo.ru



**Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов**

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

НАМ НУЖНО ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ!

Глобальная проблема скелетно-мышечной боли с позиции разных медицинских специальностей

**Заведующий
лабораторией
патофизиологии боли
и полиморфизма
скелетно-мышечных
заболеваний
НИИ ревматологии
им. В. А. Насоновой
д. м. н. Каратеев
Андрей Евгеньевич
о значении проблемы
боли в современном
мире**

Рост числа людей, испытывающих периодическую или постоянную боль, — одна из всеобщих проблем современного мира, серьезный вызов для медицинской науки и системы здравоохранения. Многие западные и российские эксперты говорят об «эпидемии боли»: по статистике, хроническая боль разного генеза отмечается почти у 25–30% жителей развитых стран мира. А. Е. Каратеев много лет посвятил изучению этой проблемы и поиску путей ее решения.

— Андрей Евгеньевич, в последние годы тема лечения боли получила очень широкое распространение. Многие конференции, симпозиумы, специализированные журналы как в нашей стране, так и за рубежом посвящены данной проблеме. С чем связан такой интерес?

— Этот интерес абсолютно оправдан, ведь боль — наиболее мучительное проявление заболеваний и патологических состояний, причина страдания, потери трудоспособности и значительного снижения качества жизни. Независимо от причины появления (острое заболевание, травма, хирургическое вмешательство или хроническая прогрессирующая болезнь) боль становится одним из важнейших (а зачастую главным) факторов, определяющих тяжесть состояния пациента.

— Любой, кто испытал сильную боль, согласится с этим. Конечно, появление боли лишает нас возможности нормально работать и радоваться жизни. Но все



же это лишь одно из проявлений болезни, ее симптом. Наверное, важнее лечить саму патологию, вызвавшую боль?

— Есть три причины, которые заставляют воспринимать боль гораздо серьезнее, чем просто неприятный симптом, и выделять противоболевую терапию как специализированное направление медицинской помощи. Во-первых, боль является отражением существующего или прогрессирующего повреждения, разрушения живой ткани; это мощнейший стимул, вызывающий системный ответ со стороны всего организма: нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной систем и т. д.

Длительно существующая интенсивная боль крайне негативно влияет на состояние макроорганизма. Хирурги и анестезиологи прекрасно знают, что недостаточный контроль боли после серьезных операций и тяжелых травм приводит к опасным последствиям: нарушению дыхательной экскурсии с последующим развитием пневмонии, парезу кишечника, тромботическим осложнениям — тромбоэмболии легочной артерии, инфаркту миокарда, ишемическому инсульту и т. д. Современная тактика послеоперационного ведения пациентов требует их ранней активизации, что значительно снижает риск послеоперационных осложнений и ускоряет процесс выздоровления, но для этого необходимо максимально полно устранить болевые ощущения, ограничивающие функциональные возможности.

— Конечно, боль — один из главных противников хирургов и травматологов. Поэтому для борьбы с ней существует особая специальность — анестезиология. Но имеет ли боль такое же значение для терапевтической практики?

— Без всяких сомнений. Наиболее часто врачи общей практики сталкиваются с так называемой скелетно-мышечной болью (СМБ), которая возникает при ревматических заболеваниях, поражении суставов, позвоночника и околосуставных мягких тканей. Чаще это остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС). И здесь болевые ощущения составляют основу клинической картины. В настоящее время четко доказана взаимосвязь между интенсивностью и длительностью боли и прогрессированием скелетно-мышечной патологии. Важно понимать, что хроническая боль в этой ситуации — серьезный враг для организма, постоянный стресс, затрагивающий функцию многих органов и систем. Боль сопровождается активацией симпатоадреналовой системы, выбросом катехоламинов, повышением артериального давления и протромботическими сдвигами в свертывающей системе крови. Итогом этого становится значительное повышение риска прогрессирования



**Каратеев
Андрей
Евгеньевич**

доктор
медицинских наук

Заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва.

В 1993 году окончил Московскую медицинскую академию им. И. М. Сеченова, затем — клиническую ординатуру по специальности «ревматология» в Институте ревматологии РАМН. Возглавлял отделение эндоскопии Института ревматологии, затем работал старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях. С 2017 года — заведующий лабораторией

патологии сердечно-сосудистой системы и развития кардиоваскулярных катастроф. Серия исследований, проведенных в последние годы, убедительно показывает негативное влияние хронической боли, связанной с ОА и ХНБС, на повышение кардиоваскулярного риска. Не будет преувеличением сказать, что хроническая боль не только значительно снижает качество жизни, но и сокращает ее продолжительность. Эта проблема особенно важна для лиц пожилого возраста, имеющих множественную коморбидную патологию. Но, к сожалению, именно люди старших возрастных групп, а их доля в современной популяции становится все больше, составляют основной контингент пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника.

патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний, ведущий научный сотрудник (по настоящее время).

В 1998 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Эффективность антисекреторных препаратов при НПВП-индуцированной гастропатии».

В 2006 году защитил докторскую диссертацию на тему: «Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с ревматическими заболеваниями, получающих противоревматическую терапию».

Основные направления научных исследований: проблема контроля боли при скелетно-мышечных заболеваниях, рациональное использование анальгетических и противоревматических препаратов, вопросы безопасности противоревматической терапии, гастроэнтерологические аспекты ревматических заболеваний.

А. Е. Каратеев автор 2 монографий (Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б., Кукушкин М. Л., Дроздов В. Н., Исаков В. А., Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009; Каратеев А. Е., Алексеева Л. И., Филатова Е. Г., Мороз Е. В., Тюрин В. П., Насонов Е. Л. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013) и соавтор 4 монографий и руководств, автор более 150 научных статей, член президиума Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ).

Доказана взаимосвязь между интенсивностью и длительностью боли и прогрессированием скелетно-мышечной патологии

— Значит, первая причина, по которой следует уделять особое внимание лечению боли, — ее медицинское и социальное значение. А вторая?

— Вторая причина как раз определяется взаимосвязью между болезнью и ее клиническими проявлениями. Конечно, если мы говорим об острой патологии, например небольшой травме, то после полного выздоровления симптомы, связанные с повреждением живой ткани, прежде всего боль, уходят. Но совсем иная ситуация, когда речь идет о серьезной травме, ранении или хроническом заболевании. Добиться полного выздоровления, то есть возвращения к исходному уровню здоровья, в этой ситуации очень сложно. Например, после серьезной травмы структура ткани становится иной — развивается фиброз, рубец, который замещает специализированные клетки мышц, сухожилий, кости. Это меняет биомеханические свойства поврежденного участка тела и делает его более восприимчивым к внешним воздействиям. Помните выражение «ноют старые раны»? Еще более сложная ситуация при хронических ревматических заболеваниях, например при ОА, при котором типичная клиническая картина проявляется, когда уже имеются выраженные структурные изменения сустава. Конечно, современная медицина стремится диагностировать это заболевание на самых ранних этапах, но все же большинство больных, к сожалению, уже имеют продвинутую стадию.

— Вы имеете в виду, что при хронической патологии трудно достичь полного выздоровления, поэтому боль может сохраняться?

— Именно так. Например, современная медицина добилась огромных успехов в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА). В практику внедрены новейшие достижения фармакологии — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как ингибиторы JAK. Использование современных методов лечения позволяет достичь низкой активности и ремиссии заболевания у большей части пациентов. В то же время, по данным ряда западных регистров, не менее 50% больных РА, получающих самое правильное лечение, сохраняют потребность в анальгетиках и антидепрессантах. Что говорить о пациентах, которые заболели 20–30 лет назад! Многие из них инвалидизированы, нуждаются в паллиативной помощи и прежде всего в адекватном обезболивании. Нужно отметить, что многие ведущие эксперты считают одним из главных параметров оценки эффективности лечения РА, в том числе с применением ГИБП и таргетных БПВП, мнение самих пациентов. Это так называемый PRO (patient reported outcomes) — результаты терапии, определяемые больными. И ведущее

значение здесь имеет оценка боли: насколько быстро и полно она снижается на фоне применения новых лекарств. Также рассматривается динамика депрессии, утомляемости и общего самочувствия.

При ОА «базисная» терапия, которая бы однозначно тормозила разрушение сустава, к сожалению, еще не разработана, и основным направлением лечения является контроль боли. При этом выраженность боли при ОА, что доказано в серии исследований и соответствующих метаанализах, определенно коррелирует с клиническим и рентгенологическим прогрессированием этого заболевания.

— *Получается, что даже самые современные методы лечения ревматических заболеваний не отменяют необходимость использования обезболивающих средств?*

— Да, это так. И с этим связана третья причина значимости боли как актуальной медицинской проблемы. Дело в том, что выраженность и характер боли далеко не всегда связаны с основным заболеванием.

— *Но ведь появление боли должно иметь конкретную причину? Получается, что у пациента может болеть сустав или спина, а никаких изменений в них не обнаруживают?*

— А вот это самое интересное. Дело в том, что развитие СМБ — сложный и многофакторный процесс. Действительно, в дебюте заболевания боль связана с основным патологическим процессом. Например, при травме или РА возникает повреждение ткани: в первом случае вследствие механического воздействия, во втором — из-за активного аутоиммунного воспаления. Повреждение живых клеток приводит к выбросу так называемого DAMP (молекулярного комплекса повреждения) — субстанций, которые, с одной стороны, возбуждают болевые рецепторы, а с другой, стимулируя toll- и nod-подобные рецепторы макрофагов, вызывают или усиливают воспалительную реакцию. В итоге болевой рецептор оказывается в «воспалительном супе», где присутствует множество медиаторов воспаления и цитокинов, которые, воздействуя на особые рецепторы на мембране рецептора, резко повышают его чувствительность. Возникает периферическая гипералгезия, всем известное состояние, когда на фоне выраженного воспаления малейшее прикосновение становится крайне болезненным. А дальше процесс поднимается «выше», захватывая элементы самой болевой системы. Очень сильное и длительное возбуждение болевых нейронов вызывает их изменение — нейропластические процессы, в которых важную роль играет активация нейронального окружения (нейроглии). На уровне задних рогов спинного мозга развивается состояние, напоминающее воспаление: с выбросом медиаторов, цитокинов, нейротрофических факторов. В мембране нейронов открываются

особые ионные каналы, что меняет трансмембранный потенциал и делает клетку более чувствительной. Тогда развивается феномен, называемый центральной сенситизацией (ЦС) — значительное снижение порога возбудимости самих болевых нейронов.

При формировании этого механизма боли действительно может быть расхождение между значительной выраженностью болевых ощущений и «картинкой» на рентгенограмме или при магнитно-резонансной томографии, где изменения будут минимальны.

— *Получается, что при выраженной длительной боли, например если у человека долго болит сустав или не срастается перелом, чувствительность к боли возрастает?*

— Именно так! Феномен ЦС — один из основных этапов формирования хронической боли, которая как бы «отрывается» от исходной патологии и становится самостоятельным клиническим синдромом. Конечно, все это действует в комплексе (периферическое повреждение, воспаление, дегенеративные процессы, нарушения биомеханики, ЦС и др.), совместно формируя картину хронической боли. Но проявления последней уже иные, чем при острой боли, и лечить ее гораздо сложнее. Например, типичным признаком хронической боли, связанной с ЦС, становится так называемая «распространенная боль» — болезненность во многих участках тела, которая возникает при небольшой механической нагрузке или давлении, появление таких неврологических симптомов, как гипералгезия и аллодиния. У части больных со скелетно-мышечными заболеваниями развивается картина «вторичной фибромиалгии». Так, если, по статистике, это заболевание отмечается примерно у 2% популяции, то у больных РА его частота может достигать 20%.

Когда развивается хроническая боль, связанная с ЦС, то обычное лечение, которое направлено, так сказать, на «периферию» болезни, может оказаться с точки зрения пациента недостаточно эффективным. Например, при РА мощная противовоспалительная терапия может подавить аутоиммунный процесс, значительно снизить воспалительную активность. У пациента не будет воспаленных суставов, снизятся СОЭ и СРБ, но... субъективно он будет ощущать себя плохо. Он скажет врачу: «У меня болят суставы, болит спина, я чувствую утомляемость и скованность, у меня подавленное настроение». Если врач подойдет к оценке состояния больного формально, он будет вынужден изменить лечение, «базисную терапию», поскольку сочтет, что она малоэффективна. И станет «перелечивать» пациента, напрасно расходуя дорогостоящие лекарства.

— *А вместо этого нужно было бы тщательно оценить состояние больного и выявить центральную сенситизацию? И лечить как-то иначе?*

10 лет АЭРТАЛ®
успеха в РОССИИ

БЕЗОПАСНОСТЬ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ!*



Таблетки



Крем



Порошок
для приготовления
суспензии



Оригинальный ацеклофенак¹ с широкой линейкой форм выпуска²



Выбор врачей №1 среди НПВС по эффективности применения и ЖКТ-безопасности³



Высокая приверженность пациентов к терапии⁴

1. По данным государственного реестра лекарственных средств РФ grls.rosminzdrav.ru. // 2. Инструкции по медицинскому применению препарата Аэртал таблетки №: П N013504/01, Аэртал порошок для приготовления суспензии №: ЛП-001886, Аэртал крем №: ЛП-001289. // 3. По итогам Russian Pharma Awards 2017 в номинации «Препарат выбора среди НПВС по эффективности применения и ЖКТ-безопасности». // 4. Lemmel E., Leeb B., Bast J.; et al. Patient and physician satisfaction with acedlofenac: results of the European Observational Cohort Study. Current Med. Res. And Op. 2002; Vol. 18 (3): 146-53. // *Безопасность медикаментозной терапии.

Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Материал для специалистов здравоохранения.

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: (495) 987-18-80. E-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55. E-mail: centr@g-richter.ru. www.g-richter.ru



ГЕДЕОН РИХТЕР

Самое важное, чтобы врачи разных специальностей не «растаскивали» проблему боли по отдельным направлениям, а объединяли работу — как клиническую, так и научную, формируя преемственную, основанную на четких научных представлениях систему медицинской помощи пациентам

— Совершенно верно. Для диагностики боли, связанной с ЦС, существуют простые, но достаточно информативные опросники: DN4, PainDETECT, разработан новый опросник CSI (central sensitization inventory). При выявлении «невропатической составляющей» боли показано применение габапентиноидов (таких как прегабалин), антидепрессантов (таких как дулоксетин), уменьшающих проявления ЦС, иногда — трамадола и тапентадола, опиоидных анальгетиков со свойствами селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

— Выходит так, что боль развивается по собственным «законам», независимо от исходной причины? Это значит, что с проблемой хронической боли и центральной сенситизации могут столкнуться самые разные врачи? — Действительно, хроническая СМБ — это глобальная проблема, с которой вынуждены бороться врачи различных специальностей. Например, большое беспокойство мирового медицинского сообщества вызывает

рост числа пациентов, страдающих ХНБС. При этой патологии также есть периферическая и центральная составляющие. Первая связана с ОА суставов позвоночника — дугоотростчатых, крестцово-подвздошных, а также с воспалительно-дегенеративным поражением межпозвонкового диска и самих позвонков (остеит по типу Modic). Но при этом есть элементы ЦС, депрессия, тревожность, что формирует целостную картину хронической боли.

Мы относительно мало уделяем внимания проблеме хронической боли, связанной с поражением около-суставных мягких тканей (например, боли в области плеча), хотя это источник страданий миллионов людей. Только что наш институт вместе с профессором Н. В. Загородним закончил исследование «Энтропия», в котором изучается распространенность и характер данной патологии. Анализ включает оценку состояния более 1200 пациентов, и мы надеемся в ближайшее время представить полученные результаты.

Еще одна масштабная проблема, значение которой становится все более очевидным, — послеоперационная хроническая боль. Например, по многолетней статистике, у 15–20% пациентов с ОА, перенесших эндопротезирование крупных суставов, сохраняется или даже усиливается боль в области оперативного вмешательства. Одной из главных причин развития этой патологии также является исходное, еще дооперационное, наличие хронической боли. Этой теме, кстати, посвящен специальный обзор, представленный в настоящем выпуске журнала Opinion Leader.

— Действительно, ситуация с болью выглядит очень серьезно. Так что же делать?

— Повышать грамотность врачей в этом вопросе, искать новые медикаментозные и немедикаментозные методы анальгетической терапии, формировать общие подходы и единые алгоритмы по ведению пациентов с острой и хронической болью. Конечно, боль — это плохо. Но борьба с ней объединяет врачей разных специальностей, и это очень позитивный момент. Например, проблема послеоперационной боли при ОА помогает сблизить подходы к лечению этого заболевания между терапевтами, ревматологами и ортопедами. Приходит понимание, что болезнь не начинается и не заканчивается моментом операции и нужно лечить не сустав, а человека. Старый принцип, но он приобретает в свете проблемы хронической боли новое звучание. Самое важное, чтобы врачи разных специальностей не «растаскивали» проблему боли по отдельным направлениям, а объединяли свою работу — как клиническую, так и научную, формируя преемственную, основанную на четких научных представлениях систему медицинской помощи пациентам с болью.



ФЕНОТИПЫ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ

Развитие болезни отражает индивидуальность пациента, что объясняет существование различных фенотипов заболеваний и клинических синдромов. Данное положение прямо касается скелетно-мышечной боли (СМБ) — основного проявления многих болезней и патологических состояний. Здесь можно выделить следующие фенотипы: воспалительный, механический, связанный с энтезопатией и центральной сенситизацией. Подходы к их лечению будут отличаться. Важное место в комплексной терапии СМБ, связанной с остеоартритом и неспецифической болью в спине, имеют медленнодействующие противовоспалительные средства, такие как диацереин и гликозаминогликан-пептидный комплекс



Каратеев Андрей Евгеньевич

д. м. н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

Развитие болезни, независимо от ее этиологии, всегда протекает индивидуально и имеет свои особенные черты в плане клиники, прогрессирования и исхода. Негативное влияние патологического процесса, нарушающего нормальную функцию органов и систем, во многом зависит от степени устойчивости человеческого организма, эффективности работы его «защитных механизмов», противостоящих повреждению [1, 2]. Варианты течения заболевания отражают прежде всего индивидуальные особенности больного человека, которые связаны с его генетикой и ее выражением, формирующимся в процессе развития организма — его фенотипом. Для врача выделение фенотипов болезни имеет сугубо прагматическое значение: от этого зависит выбор терапии, так называемая «персонализация» лечения [3].

Выделение фенотипов актуально не только в отношении нозологиче-

ских форм, но и для имеющих принципиальное значение для подбора терапии клинических синдромов, таких как скелетно-мышечная боль (СМБ). Это основное проявление заболеваний опорно-двигательного аппарата, которые чрезвычайно широко распространены в современной популяции [4]. Речь прежде всего идет об остеоартрите (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС) [5], которые занимают ведущую позицию среди причин потери трудоспособности. Это подтверждает исследование глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study 2016) в 195 странах мира. Максимальное число случаев инвалидизации (индекс YLDs, число лет в состоянии нетрудоспособности) — суммарно около 57,6 млн — было связано с НБС [6]. Расчеты ученых США показывают, что клинически выраженный ОА поражает каждого 8-го жителя этой страны, то есть в общем около 27–31 млн человек [7]. В целом на земле ОА страдает около 250 млн человек [8]. При этом ОА становит-

Таблица 1
Фенотипы скелетно-мышечной боли

Фенотип	Преобладающий патогенетический механизм	Типичная клиника	Терапия
Воспалительный	Выраженное локальное воспаление с активацией макрофагов и продукцией цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и др., медиаторов — ПГЕ2, брадикинина, субстанции Р и др.	Боль в покое и ночью, снижение интенсивности боли при движении и разминке	Противовоспалительные препараты
Механический	Биомеханические нарушения, низкоинтенсивное катаболическое воспаление, дегенерация (фиброз, остеофитоз, неоангиогенез), периферическая сенситизация механорецепторов	Боль при движении и нагрузке, значительно уменьшающаяся или исчезающая в покое	Коррекция нарушений биомеханики, мероприятия, улучшающие трофику и репарацию пораженных структур: гиалуроновая кислота, ОТП
Связанный с энтезопатией	Поражение энтезисов и сопряженных структур; ангиофибропластическая трансформация ткани сухожилий, локальное воспаление, изменение биомеханических свойств ткани и гиперчувствительность рецепторов области энтезиса	Локальная боль с иррадиацией по ходу сопряженной мышцы; связь с определенным движением; сочетание воспалительной (в дебюте) и механической боли	Противовоспалительная терапия (в дебюте), локальные инъекции ГК, гиалуроновой кислоты, ОТП
Связанный с центральной сенситизацией	Нейропластические процессы, изменяющие чувствительность ноцицептивных нейронов (на фоне нейрогенного воспаления и реакции нейроглии)	«Невропатическая окраска» боли, несоответствие выраженности боли и периферических изменений, гипералгезия, аллодиния	Сочетание противовоспалительной терапии и применения габапентиноидов или антидепрессантов (амитриптилин, дулоксетин)

ся причиной серьезных, дорогостоящих хирургических вмешательств (эндопротезирование суставов) примерно у 900 тыс. жителей США и 180 тыс. — Великобритании ежегодно [9]. Столь же тревожные данные дает Росстат: к окончанию 2016 года в России было зафиксировано 19,2 млн жителей с болезнями XIII класса МКБ-10 (патология костно-мышечной системы и соединительной ткани) [10]. При ОА и НБС боль — основная «мишень» фармакотерапии, поскольку до настоящего времени не разработана общепризнанная патогенетическая терапия этих болезней [4]. Следует отметить, что у хронической СМБ сложный патогенез, включающий многие элементы. Это прежде всего хроническое низкоинтенсивное воспаление (low-grade), захватывающее синовию, субхондральную кость, область энтезисов и вызывающее прогрес-

сирование структурных изменений, а также периферическую сенситизацию болевых рецепторов. Немаловажное значение имеют дегенеративные изменения, связанные с неполноценной репарацией, что меняет биологические свойства и чувствительность пораженной области тела. В развитие СМБ «подключается» реакция окружающих тканей, в частности защитное мышечное напряжение. Большое значение имеют биомеханические нарушения. Несомненно, принципиально изменение самой болевой системы — нейропластические процессы, развивающиеся на фоне длительной периферической ноцицептивной стимуляции. Происходит активация ряда трансмембранных каналов и реакция микроглии, сопровождающаяся гиперпродукцией цитокинов, медиаторов воспаления, нейромедиаторов и нейротрофинов. Эти изме-

нения приводят к снижению порога возбудимости ноцицептивной системы — феномену центральной сенситизации (ЦС) [4, 11, 12, 13]. В комплексе все указанные выше элементы складываются, формируя единую картину хронической боли. Преобладание тех или иных патогенетических механизмов в процессе ее формирования выделяет ряд особенных фенотипов СМБ, представленных в табл. 1.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ
ФЕНОТИП СМБ

Клинические проявления этого типа боли прекрасно известны клиницистам по тем заболеваниям, развитие которых жестко детерминировано инфекционным, иммунным или метаболическим воспалением [11–14]. Болевые ощущения в этой ситуации отмечаются в состоянии покоя и ночью и в классической ситуации уменьшаются

при движении или разминке. Типично описание воспалительной боли в спине при спондилоартритах (СпА) — критерии ASAS: возраст начала <40 лет; постепенное начало; улучшение после физических упражнений; отсутствие улучшения в покое; ночная боль с улучшением при пробуждении. Боль считается воспалительной, если присутствуют 4 любых представленных признака [15]. Появление боли в покое может быть связано с накоплением экссудата и уменьшением локальной элиминации медиаторов воспаления вследствие нарушения венозного оттока из-за повышения внутритканевого давления в пораженной области. Высокая концентрация в области воспаления провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), а также медиаторов воспаления — ПГЕ2, брадикинина, гистамина, субстанции Р вызывает периферическую сенситизацию ноцицептора, формируя феномен периферической гипералгезии. Появление боли во вторую половину ночи и ранние утренние часы связано с циркадианными ритмами нейроэндокринных влияний — снижением синтеза кортизола, повышением уровня мелатонина, повышением активности иммунных клеток под влиянием парасимпатической системы. Напротив, движение усиливает кровоток и тем самым снижает концентрацию цитокинов и медиаторов; двигательная активность активирует симпатергическую систему, усиливает выработку эндорфинов, эндоканнабиноидов и кортизола, то есть «запускает» естественные противовоспалительные и антиноцицептивные механизмы [11–15]. Воспалительный фенотип СМБ может отмечаться при заболеваниях, которые не сопровождаются явной системной воспалительной актив-

ностью, таких как ОА и НБС [16–18]. Так, A. Dell’Isola и соавт. [19], проводя анализ 24 исследований, в которых изучались варианты ОА, выделили 6 характерных фенотипов этого заболевания, включая воспалительный (с высоким уровнем провоспалительных биомаркеров). Этот фенотип, характеризующийся интенсивной болью, отмечается у 16–30% больных ОА коленного сустава, а также у больных с эрозивной формой ОА суставов кистей [16, 20]. M. Attur и соавт. [21] отмечают при воспалительном фенотипе ОА высокий уровень цитокинов в синовиальной жидкости, включая протеин макрофагов MIP-1α и MIP-1β, отражающий активацию этих клеток. Роль макрофагов в развитии воспалительного фенотипа ОА показывает также работа H. Daghestani и соавт. [22], определивших повышение концентрации растворимых маркеров макрофагов (CD14, CD163 и CD163) при этой форме болезни. W. van Spil и соавт. [23]

при данной патологии зафиксировали быстрые темпы разрушения суставов с повышением уровня соответствующих биомаркеров в плазме: проколлагена III типа, гиалуроновой кислоты и s-COMP. Аналогичная ситуация наблюдается и при хронической НБС [15]. Конечно, воспалительный ритм боли при данной патологии требует исключения СпА. Тем не менее достаточно много пациентов с НБС имеют признаки воспалительной боли. Это показывает работа D. Poddubnuu и соавт. [24], которые провели тщательное обследование 403 больных с воспалительной болью в спине (у 67,3% она соответствовала критериям ASAS). Аксиальный СпА был выявлен у 44,6% больных. Очевидно, что у оставшегося 281 пациента воспалительная боль в спине носила неспецифический характер. Близкие данные были получены в работе S. Kivity и соавт. [25], которые обследовали 193 пациентов

Появление боли во вторую
половину ночи и ранние
утренние часы связано с
циркадианными ритмами
нейроэндокринных
влияний — снижением
синтеза кортизола,
повышением уровня
мелатонина, повышением
активности иммунных
клеток под влиянием
парасимпатической системы

с хронической воспалительной болью в спине. Диагноз СПА был установлен лишь у 26,9% больных. То, что у части пациентов с хронической НБС боль носит черты воспалительной, не вызывает удивления. Ведь причиной хронической НБС часто является ОА дуготростчатых и крестцово-подвздошных суставов, а также остеоит позвонков (по типу Modic 1) [26, 27].

**МЕХАНИЧЕСКИЙ
ФЕНОТИП СМБ**

Наиболее характерный фенотип СМБ при ОА и НБС представлен болью, которая четко связана с механической нагрузкой. Эта боль возникает при движении (ходьба, подъем или спуск по лестнице, сгибание, разгибание, ротация позвоночника) или долгом нахождении в вертикальном положении. Большинство пациентов сообщают о существенном уменьшении или полном прекращении болевых ощущений в состоянии покоя [4, 5]. Причиной механической боли являются биомеханические нарушения, которые приводят к неравномерному нарастанию нагрузки на пораженный отдел скелетно-мышечной системы, что сопровождается активацией болевых рецепторов [15, 16]. Разумеется, и при данном фенотипе боли существенное значение имеет локальная воспалительная реакция как фактор, способствующий периферической сенситизации. Важно изменение свойств ткани опорно-двигательного аппарата вследствие неэффективной репарации и дегенеративных процессов, в частности нарушение амортизирующих свойств хряща суставов и межпозвонковых дисков, которое создает условия для механического стресса при обычной (для здорового состояния) нагрузке. Причина последнего — разрушение хряща под действием матриксных металлопротеиназ (ММП) [28, 29]. Неонан-

гиогенез и неонейрогенез — прорастание в поврежденные участки хряща новообразованных тонких немиелинизированных нервных волокон также снижает болевой порог и делает ткани более чувствительными к механическому воздействию. Большое значение здесь придается активации транзиторных потенциал-зависимых ионных каналов TRPV4 [30, 31]. T. Birmingham и соавт. [32], проведя анализ клиники 265 больных ОА коленного сустава, показали четкую взаимосвязь между выраженностью нагрузки и интенсивностью суставной боли. Значение биомеханических нарушений в развитии клиники и прогрессировании ОА коленного сустава показывают результаты масштабных исследований MOST (многоцентровое исследование ОА) и «ОА-инициатива». В рамках этих работ D. Felson и соавт. [33] оценили состояние более 11 000 коленных суставов и подтвердили влияние вальгусной деформации на развитие ОА. N. Wyndow и соавт. [34] в специальном обзоре показали существенное влияние биомеханических нарушений в развитии боли при пателлофemorальном ОА. Роль биомеханических нарушений не вызывает сомнений и при развитии хронической НБС, особенно в тех случаях, когда имеется ОА дуготростчатых и крестцово-подвздошных суставов, а также дегенеративные изменения межпозвонковых дисков [26, 27]. Нарушение нормального движения в одном сегменте опорно-двигательного аппарата неизбежно влияет на всю ось пораженной конечности, поэтому очень часто приходится видеть появление механической боли при сочетании плоскостопия, поражения коленного и тазобедренного суставов, а также боли в спине (в рамках так называемого «синдрома бедро — спина») [35, 36].

**ФЕНОТИП СМБ,
АССОЦИИРОВАННЫЙ
С ЭНТЕЗОПАТИЕЙ**

Элементы связочного аппарата, стабилизирующие суставы и позвоночник, неизбежно вовлекаются в патологический процесс при поражении скелетно-мышечной системы. Поражение околосуставных мягких тканей (и прежде всего энтезиса — области контакта сухожилия с надкостницей или хрящом) типично для СПА. Однако поражение энтезисов также может быть самостоятельной патологией, возникающей вследствие травмы, значительной нагрузки или на фоне эндокринных заболеваний [37, 38]. Наиболее часто приходится встречаться с такими диагнозами, как синдром столкновения ротаторов плеча (ССРП), эпикондилит, стенозирующий теносиновит, трохантерит, энтезопатия коленного сустава и области «гусиной лапки», ахиллобурсит и плантарный фасциит («пяточная шпора») [39]. Особенностью этой боли является, с одной стороны, связь с локальным воспалением (в большей степени на ранних стадиях), когда она имеет типичный воспалительный ритм, нередко усиливаясь в ночное время и в состоянии покоя. С другой стороны, болевые ощущения в пораженной области провоцируются нагрузкой, определенным движением, затрагивающим конкретную мышцу и ее сухожилие. Особенности СМБ, ассоциированной с энтезопатией, — широкая иррадиация боли по ходу сопряженной с пораженным энтезисом мышцы и связанные с этим функциональные нарушения [37–39]. Следует отметить, что поражение энтезисов нередко сопутствует ОА коленного и тазобедренного суставов. Так, D. McGonagle и соавт. [40] отмечают, что при ОА энтезопатия наблюдается не реже, чем при псориатическом артрите, что подтверждают данные инстру-

ментальных методов (УЗИ, МРТ) и морфологические исследования. D. Binks и соавт. [41] показали связь между развитием синовита и остеоита и поражением энтезисов крестобразных связок при ОА коленного сустава. При этом воспаление в области синовио-энтезиального комплекса может быть одним из первых этапов развития ОА [42]. Развитие энтезопатии связано с воспалительной реакцией, в которой особую роль играют ИЛ-17 и ИЛ-23. Важную роль в процессе нарушения структуры энтезиса в ходе неполноценной репарации также имеют факторы роста. В этом плане большой интерес вызывает TGF-β и костные морфогенетические протеины (BMPs), способные вызывать процессы гетеротопической оссификации [43–45]. Изменения ткани сухожилия — замена высокодифференцированной ткани грубой фиброзной, неангиогенез и нейроневрогенез (ангифибропластическая трансформация) — повышают чувствительность к механическому стрессу. В связи с этим после перенесенного повреждения сухожилия боли в области энтезиса могут сохраняться в течение длительного времени, а серьезные обострения возникают даже при умеренной нагрузке [39].

**ФЕНОТИП СМБ,
АССОЦИИРОВАННЫЙ
С ЦЕНТРАЛЬНОЙ
СЕНСИТИЗАЦИЕЙ**

В последние годы этому фенотипу СМБ уделяется особое внимание — прежде всего из-за диагностических проблем и сложности подбора рациональной терапии. Как было отмечено выше, развитие ЦС является важным элементом формирования хронической СМБ, независимо от ее этиологии и локализации первичного повреждения [4, 46, 47]. Биологическая природа ЦС связана со стойким открытием ряда потен-

Одним из центральных факторов риска ЦС следует считать длительно существующую интенсивную боль в области первичного поражения, то есть ее неадекватное лечение

циал- и лигандзависимых каналов мембраны нейронов болевой системы, возникающей под воздействием цитокинов, медиаторов воспаления и нейротрофических факторов. Это снижает трансмембранный потенциал и делает нейрон более чувствительным к болевым и неболевым стимулам [46–48]. Факторы риска ЦС: генетическая предрасположенность — мутации в генах, отвечающих за синтез белков трансмембранных каналов, рецепторов, образование и разрушение нейромедиаторов. Так, большая роль в хронизации боли при ОА придается полиморфизму генов P2X7, TRPV1, TACR1, μ-, κ- и λ-опиоидных рецепторов (OPRM1, OPRK1, OPRD1), катехоло-О-метилтрансферазы (COMT) и др. [49]. Еще один важный фактор риска — ожирение. Жировая ткань — это источник провоспалительных гормонов (адипокинов) и системной воспалительной активности, что способствует развитию нейронального воспаления [46, 50]. Депрессия и тревожность также существенно повышают вероятность развития ЦС, поскольку психические нарушения имеют близкий и перекрестный генез, связанный с нейрональным воспалением и нарушением баланса нейромедиаторов [46, 51].

И конечно, одним из центральных факторов риска ЦС следует считать длительно существующую интенсивную боль в области первичного поражения, то есть ее неадекватное лечение [52]. При появлении признаков ЦС формируется весьма характерное расхождение между степенью структурных изменений (они могут быть достаточно умеренными) и значительной выраженностью болевых ощущений, которые испытывает пациент. Отмечается «невропатическая окраска» жалоб, когда пациент описывает боль как «стреляющую», «разрезающую», «как удар током», «зудящую» и др. Типичные признаки ЦС — гипералгезия и аллодиния, которые отмечаются не только в области первичной локализации патологии, но и на значительно отдаленных участках. Примерно у 15–25% пациентов с хронической болью проявляется феномен «распространенной боли» (widespread pain) — болевые ощущения в различных участках тела, возникающие при небольшом тактильном раздражении или самостоятельно. Такая клиническая картина позволяет говорить о «вторичной фибромиалгии». И если в популяции фибромиалгия встречается с частотой примерно 2%, то при

хронических скелетно-мышечных заболеваниях — до 20% [53–55]. Диагностика ЦС при хронической СМБ основывается на применении специальных опросников — DN4, PainDETECT, CSI и др., позволяющих выявить типичные «невропатические дескрипторы», и на углубленном неврологическом исследовании, определяющем такие симптомы, как «взвинчивание» (wind-up), гипералгезия и аллодиния [53–55].

ЛЕЧЕНИЕ СМБ
С УЧЕТОМ ЕЕ ФЕНОТИПА

Главная идея выделения фенотипов СМБ — подбор индивидуальной терапии, влияющей на основные механизмы развития патологического процесса. Соответственно, если речь идет о преимущественно воспалительной СМБ, то приоритетное значение здесь будет иметь использование противовоспалительных средств, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), локальные формы глюкокортикоидов (ГК), базисные противовоспалительные средства (БПВП) — как синтетические, так и биологические [4, 56]. Причем использование последних может быть рациональным не только при иммуновоспалительных заболеваниях, но и при ОА и НБС. Отдельные работы в этом направлении проводятся, и, хотя результаты

исследований неоднозначны, они рассматриваются многими экспертами как достаточно перспективные [57–59]. Механический фенотип СМБ предполагает, помимо использования анальгетиков, коррекцию биомеханических нарушений. Это может быть ортезирование или различные хирургические манипуляции [62, 63]. Большое значение может иметь использование средств, снижающих негативное воздействие дегенеративных процессов и направленных на восстановление структуры поврежденных тканей. К таким методам относится введение препаратов гиалуроновой кислоты и обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) [4, 56, 60, 61]. При фенотипе СМБ, связанном с энтезопатией, лечение должно включать, помимо системной обезболивающей и противовоспалительной терапии, локальные инъекционные методы лечения: введение ГК, гиалуроновой кислоты и ОТП непосредственно в область энтезиса и сопряженные структуры (в частности, синовиальные влагалища и сумки) [38, 39]. Фенотип СМБ, связанный с ЦС, в меньшей степени отвечает на НПВП и локальную инъекционную терапию, чем предыдущие разновидности СМБ. Тем не менее фармакологическое воздействие на периферическую составляющую хронической боли, прежде всего

использование НПВП, обязательно должно входить в комплекс лечения этого вида СМБ. Специфическое лечение направлено на снижение возбудимости соматосенсорной системы: это достигается путем применения габапентиноидов, антидепрессантов (амитриптилин и дулоксетин), а также «слабых» опиоидных средств, обладающих свойствами ингибиторов обратного захвата серотонина (трамадол, тапентадол) [46, 54, 55].

МЕСТО
МЕДЛЕННОДЕЙСТВУЮЩИХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
СРЕДСТВ (МДПВС)

Это большая группа препаратов, которые широко используются для лечения ОА, а в последнее время и в комплексной терапии хронической НБС. Действие МДПВС связано с предупреждением активации провоспалительных внутриклеточных «сигнальных путей», которое возникает после контакта различных цитокинов с рецепторами на поверхности клеток, участвующих в воспалительной реакции. МДПВС оказывают постепенное противовоспалительное действие, снижая синтез медиаторов воспаления и активность матриксных металлопротеиназ. МДПВС должны рассматриваться как важный компонент воздействия на периферическую составляющую хронической СМБ. Принципиальное достоинство этих лекарств — хорошая переносимость и низкий риск серьезных нежелательных реакций (НР) [4, 56]. Среди МДПВС следует выделить диацереин (ДР), обладающий свойствами ингибитора ИЛ-1βи ИЛ-6, способный замедлять деструкцию гиалинового хряща и резорбцию субхондральной кости. ДР длительно используется в клинической практике и имеет серьезную доказательную базу, подтверждающую его обезболивающий и структурномодифицирующий эффект [62–64].

Главная идея выделения
фенотипов СМБ — подбор
индивидуальной терапии,
влияющей на основные
механизмы развития
патологического процесса

Таблица 2
Российские исследования эффективности и безопасности
диацереина (Диафлекс®) при ОА [68–71]

Работы	N	Сроки	План исследования	Основные результаты
Лила А. М. и соавт., 2016 [68]	30	15 мес. (12 мес. лечение и 3 мес. наблюдение)	Сравнение ДР 100 мг/сут с хондроитином сульфатом (ХС) 1000 мг/сут	Существенное уменьшение боли (ВАШ, мм) с 56,2±13,5 до 25,4±17,7 на фоне активной терапии, сохранение эффекта через 3 мес. после прекращения лечения — боль 28,9±25,6 мм; число больных с хорошим эффектом на ДР 73,3%, на ХС 60,0%
Наумов А. В., 2015 [69]	60	3 мес.	Сравнение ДР 100 мг/сут с парацетамолом (до 4 г/сут) у больных ОА и очень высоким кардиоваскулярным риском	Уменьшение боли (ВАШ) на ДР — 79,8%, на парацетамоле — 38,1% (p<0,05); достоверное снижение концентрации СРБ и ИЛ-1βв группе ДР; отсутствие негативного влияния ДР на свертывающую систему крови
РОКАДА, 2017 [70]	2790	1 мес.	Комплексная терапия скелетно-мышечной боли с применением ДР 100 мг/сут (ретроспективный анализ)	Уменьшение боли (ВАШ) на 63,9%, хорошая и отличная оценка результата лечения больными — 71,6%; НР: выраженная диарея у 1,3%
Алексеева Л. И., 2017 [71]	80	6 мес. терапии и 3 мес. наблюдения	Применение ДР 100 мг/сут	Уменьшение WOMAC (боль) с 243,8±73,9 до 137,5±78,9 (6 мес.), сохранение эффекта через 3 мес. после прекращения лечения — WOMAC (боль) 139,7±75,1 Отказ от НПВП — 71,2%; НР у 4 больных (диспепсия у 3, диарея у 1)

Доказательством эффективности ДР является метаанализ Кокрановского общества, включающий оценку результатов 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ, n=2210). По сравнению с плацебо ДР обеспечивал значимое снижение интенсивности боли — в среднем на 8,65 мм (95% ДИ 1,68–15,62) ВАШ, то есть как минимум на 10% от исходного уровня [65]. В частности, эффективность ДР оценивалась в масштабном 12-недельном наблюдательном исследовании DOK, участниками которого стали 7923 больных ОА. На фоне лечения боль к концу периода наблюдения снизилась на 59,9%. Суммарно 85,5% пациентов оценили эффективность ДР как хорошую или превосходную [66]. Мировые эксперты дают высокую оценку ДР. Так, эксперты ESCEO (Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита) посвятили этому препарату отдельную статью, в которой заключили:

«Подобно другим SYSADOAs, ESCEO определяет ДР как фоновое лечение первой линии при остеоартрите» [67]. Этот препарат широко используется в нашей стране. Была проведена серия клинических испытаний препарата Диафлекс®, показавших его эффективность и хорошую переносимость (табл. 2) [68–71]. ДР «работал» достаточно быстро: выраженное снижение боли отмечалось уже через месяц. При этом анальгетический эффект сохранялся до 3 месяцев после прекращения терапии. Переносимость препарата была хорошей: по данным ретроспективного исследования РОКАДА, развитие диареи (наиболее частая НР) было отмечено лишь у 1,3% больных. Еще один ценный инструмент лечения СМБ — инъекционные формы МДПВС, такие как Румалон® — гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК), который в течение долгого времени используется в Западной Европе и России. Действие

ГПК связано с усилением синтеза мукополисахаридов, подавлением катаболического воспаления и стимуляцией регенерации гиалинового хряща. По мнению R. Altman, одного из ведущих мировых экспертов по проблеме ОА, эффективность ГПК имеет серьезную доказательную базу [72]. Так, V. Rejholes и соавт. провели сравнительное исследование ГПК, в котором курсы этого препарата повторялись 2 раза в год на протяжении 16 лет. Длительное наблюдение подтвердило структурно-модифицирующее действие ГПК: если в группе активной терапии минимальная рентгенологическая стадия сохранилась у 60% больных, то в контрольной — лишь у 29% (p<0,001) [73]. Серия хорошо организованных исследований подтверждает симптоматический эффект ГПК. Так, по результатам 12-месячного РКИ (n=106) Adler E. и соавт. [74], число «ответчиков» на ГПК составило 64,0%, плацебо — 29,0% (p<0,05).

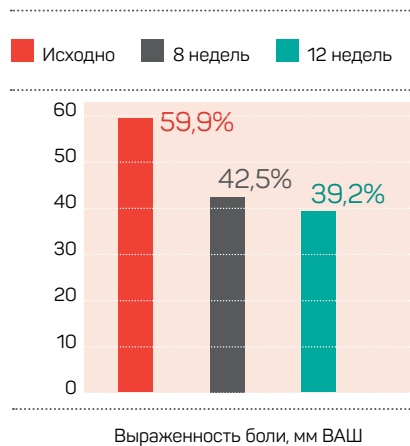


Рис. 1
Динамика СМБ у пациентов с ОА на фоне применения курса инъекций гликозаминогликан-пептидного комплекса Румалон® (исследование ПРИМУЛА) [78]

Gramajo R. и соавт. [75] в течение 2 лет сравнивали эффект повторных курсов ГПК и плацебо у 62 больных ОА, показав достоверное преимущество ГПК. Аналогичные данные были продемонстрированы в работе Katona G. [76]: через 3 года лечения у больных ОА в группе ГПК отсутствие или минимальная боль отмечалась у 66,7%, в группе плацебо — у 38,9% ($p < 0,05$). Л. И. Алексеева и соавт. [77] в ходе 12-месячного исследования показали преимущество ГПК в сравнении с контролем как по снижению боли, так и по улучшению функции. Недавно в нашей стране было проведено многоцентровое исследование эффективности и безопасности ГПК ПРИМУЛА. Оценивались результаты применения 8-недельного курса ГПК (Румалон®) у 115 больных ОА с выраженной СМБ и предшествующей неэффективностью других МДПВС (в основном глюкозамина и хондроитина) и НПВП. Согласно полученным данным, ГПК быстро снижал интенсивность боли, причем через 4 недели после прекращения курса выраженность эффекта на-

растала (рис. 1). Использование ГПК позволило прекратить прием или существенно снизить дозу НПВП у большинства пациентов (64,1%) [78].

Столь же благоприятные данные были получены Л. И. Алексеевой и соавт. [79] в ходе исследования эффективности ГПК у 91 больного с хронической НБС. Использование этого препарата (как в виде монотерапии, так и в комбинации с НПВП) позволило добиться снижения интенсивности болевых ощущений более чем в 2 раза. При этом отмечалось достоверное улучшение ряда других показателей, в частности функции (опросник Роланда — Морриса) и невропатической составляющей (опросник DN4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение скелетно-мышечной боли — непростая задача. Прежде всего это связано с различием в клинических проявлениях и преобладающих патогенетических механизмах развития этой патологии. Выделение фенотипов СМБ позволяет персонифицировать подходы к лечению и добиться более значимого терапевтического результата. В любом случае приоритет должен отдаваться комплексному применению лекарственных средств с различным механизмом действия. Важную роль для контроля СМБ при ОА и НБС имеет применение МДПВС, таких как диацереин и ГПК.

Литература

- van Meurs J.B., Boer C.G., Lopez-Delgado L., Riancho J.A. Role of Epigenomics in Bone and Cartilage Disease // *J. Bone Miner Res.* 2019 Feb. 34(2):215-230. doi: 10.1002/jbmr.3662. Epub. 2019 Feb 4.
- Casanova J.L. Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2015 Dec 22. 112(51):E7118-E7127. doi: 10.1073/pnas.1521644112. Epub. 2015 Nov 30.
- Felson D.T. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 May. 18(5):601-604. doi: 10.1016/j.

- joca.2010.01.007. Epub. 2010 Feb 6.
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // *Научно-практическая ревматология.* 2016. 54(3):247-265.
- Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet.* 2017 Sep 16. 390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- O'Neill T.W., McCabe P.S., McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018 Apr. 32(2):312-326. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.007. Epub. 2018 Nov 22.
- Vos T., Flaxman A.D., 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(9859):2163e96.
- Cisternas M.G., Murphy L., Sacks J.J., Solomon D.H., Pasta D.J., Helmick C.G. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population-based survey // *Arthritis Care Res.* 2016. 68(5):574e80.
- http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf
- Schaible H.G., Ebersberger A., Von Banchet G.S. Mechanisms of pain in arthritis // *Ann. N Y Acad. Sci.* 2002 Jun. 966:343-354.
- Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q. et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016 Oct. 12(10):580-592. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub. 2016 Aug 19.
- McWilliams D.F., Walsh D.A. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017 Sep-Oct. 35 Suppl 107(5):94-101. Epub. 2017 Sep 29.
- Straub R.H., Bijlsma J.W., Masi A., Cutolo M. Role of neuroendocrine and neuroimmune mechanisms in chronic inflammatory rheumatic diseases — the 10-year update // *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec. 43(3):392-404. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.008. Epub. 2013 May 31.
- Arnbak B., Hendricks O., Hørslev-Petersen K. et al. The discriminative value of inflammatory back pain in patients with persistent low back pain // *Scand. J. Rheumatol.* 2016 Jul. 45(4):321-328. doi: 10.3109/03009742.2015.1105289. Epub. 2016 Mar 16.
- Pan F., Jones G. Clinical Perspective on Pain and Pain Phenotypes in Osteoarthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018 Oct 31.
- Nees T.A., Rosshirt N., Reiner T. et al. Inflammation and osteoarthritis-related pain // *Schmerz.* 2019 Feb. 33(1):4-12. doi: 10.1007/s00482-018-0346-y.
- Ledford C. Spine Conditions: Mechanical and Inflammatory Low Back Pain // *FP Essent.* 2017 Oct. 461:15-20.
- Dell'Isola A., Allan R., Smith S.L. et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature // *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Oct 12. 17(1):425.
- Haugen I.K., Mathiessen A., Slatkowsky-Christensen B. et al. Synovitis and radiographic progression in non-erosive and erosive hand osteoarthritis: is erosive hand osteoarthritis a separate inflammatory phenotype? // *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Apr. 24(4):647-654. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.014. Epub. 2015 Nov 24.
- Attur M., Belitskaya-Levy I., Oh C., Krasnokutsky S., Greenberg J., Samuels J. et al. Increased interleukin-1beta gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2011. 63:1908-1917. doi: 10.1002/art.30360.
- Daghestani H.N., Pieper C.F., Kraus V.B. Soluble macrophage biomarkers indicate inflammatory phenotypes in patients with knee osteoarthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2015 Apr. 67(4):956-965. doi: 10.1002/art.39006.
- van Spil WEE, Jansen NWDW, Bijlsma JWJW, Reijman M, DeGroot J, Welsing PMJM, et al. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis // *Osteoarthr. Cartil.* 2012. 20:745-754. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.004.
- Poddubnyy D., Callhoff J., Spiller I. et al. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care // *RMD Open.* 2018 Dec 5. 4(2):e000825. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000825. eCollection 2018.
- Kivity S., Gofrit S.G., Baker F.A. et al. Association between inflammatory back pain features, acute and structural sacroiliitis on MRI, and the diagnosis of spondyloarthritis // *Clin. Rheumatol.* 2019 Jan 10. doi: 10.1007/s10067-019-04432-5. [Epub. ahead of print]
- Paholpak P., Dedeogullari E., Lee C. et al. Do modic changes, disc degeneration, translation and angular motion affect facet osteoarthritis of the lumbar spine // *Eur. J. Radiol.* 2018 Jan. 98:193-199. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.023. Epub. 2017 Dec 2.
- Gellhorn A.C., Katz J.N., Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013 Apr. 9(4):216-224. doi: 10.1038/nrrheum.2012.199. Epub. 2012 Nov 13.
- Nguyen Q.T., Jacobsen T.D., Chahine N.O. Effects of Inflammation on Multiscale Biomechanical Properties of Cartilaginous Cells and Tissues // *ACS Biomater. Sci Eng.* 2017 Nov 13. 3(11):2644-2656. doi: 10.1021/acsbomaterials.6b00671. Epub. 2017 Jan 24.
- Boyer K.A. Biomechanical Response to Osteoarthritis Pain Treatment May Impair Long-Term Efficacy // *Exerc. Sport Sci Rev.* 2018 Apr. 46(2):121-128. doi: 10.1249/JES.0000000000000141.
- Walter B.A., Purmessur D., Moon A. et al. Reduced tissue osmolarity increases TRPV4 expression and pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc cells // *Eur. Cell Mater.* 2016. 32:123–3610.22203/eCM.v032a08.
- O'Connor C.J., Leddy H.A., Benefield H.C. et al. TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the metabolic response of chondrocytes to dynamic loading // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014. 11141316-2110.1073/pnas.1319569111.
- Birmingham T.B., Marriott K.A., Leitch K.M. et al. Association Between Knee Load and Pain: Within-Patient, Between-Knees, Case-Control Study in Patients with Knee Osteoarthritis // *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Jul 13. doi: 10.1002/acr.23704. [Epub. ahead of print]
- Felson D.T., Niu J., Gross K.D. et al. Valgus malalignment is a risk factor for lateral knee osteoarthritis incidence and progression: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and the Osteoarthritis Initiative // *Arthritis Rheum.* 2013 Feb. 65(2):355-362. doi: 10.1002/art.37726.
- Wyndow N., Collins N., Vicenzino B. et al. Is There a Biomechanical Link Between Patellofemoral Pain and Osteoarthritis? // *A Narrative Review. Sports Med.* 2016 Dec. 46(12):1797-1808. doi: 10.1007/s40279-016-0545-6
- Gross K.D., Felson D.T., Niu J. et al. Association of flat feet with knee pain and cartilage damage in older adults // *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011. 63(7):937-944.
- Miyagi M., Fukushima K., Inoue G. et al. Hip-spine syndrome: cross-sectional study of spinal alignment in patients with coxalgia // *Hip Int.* 2019 Jan. 29(1):21-25. doi: 10.1177/1120700018803236. Epub. 2018 Oct 14.
- Schett G., Lories R.J., D'Agostino M.A. et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017 Nov 21. 13(12):731-741. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188.
- Slobodin G., Rimar D., Boulman N. et al. Enthesal involvement in systemic disorders // *Clin. Rheumatol.* 2015 Dec. 34(12):2001-2010. doi: 10.1007/s10067-015-3068-x. Epub. 2015 Sep 10.
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Орлова Е.С., Ермакова Ю.А. «Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней

- конечности. Часть 1 // *Современная ревматология.* 2015. 9(2):4-15. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-4-15
- McGonagle D., Hermann K.G., Tan A.L. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era // *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jan. 54(1):29-38. doi: 10.1093/rheumatology/keu328. Epub. 2014 Sep 16.
- Binks D.A., Bergin D., Freemont A.J. et al. Potential role of the posterior cruciate ligament synovio-entheseal complex in joint effusion in early osteoarthritis: a magnetic resonance imaging and histological evaluation of cadaveric tissue and data from the Osteoarthritis Initiative // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Sep. 22(9):1310-1317. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.037. Epub. 2014 Jul 5.
- McGonagle D., Aydin S.Z., Tan A.L. The synovio-entheseal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation // *J. Rheumatol. Suppl.* 2012 Jul. 89:11-14. doi: 10.3899/jrheum.120233.
- Mantel P.Y., Schmidt-Weber C.B. Transforming growth factor-β: recent advances on its role in immune tolerance // *Methods Mol. Biol.* 2011. 677:303-338.
- van Lent P.L., Blom A.B., van der Kraan P. et al. Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth factor beta-mediated osteophyte formation // *Arthritis Rheum.* 2004. 50:103-311.
- Lories R.J., Luyten F.P. Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005. 16:287-298.
- Salaffi F., Giacobazzi G., Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway // *Pain Res. Manag.* 2018 Feb 7. 2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215. eCollection 2018.
- Arendt-Nielsen L., Morlion B., Perrot S. et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions // *Eur. J. Pain.* 2018 Feb. 22(2):216-241. doi: 10.1002/ejp.1140. Epub. 2017 Nov 5.
- Chen G., Zhang Y.Q., Qadri Y.J. et al. Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain // *Neuron.* 2018 Dec 19. 100(6):1292-1311. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.009.
- Olesen A.E., Nielsen L.M., Feddersen S. et al. Association Between Genetic Polymorphisms and Pain Sensitivity in Patients with Hip Osteoarthritis // *Pain Pract.* 2018 Jun. 18(5):587-596. doi: 10.1111/papr.12648. Epub. 2017 Nov 30.
- Abella V., Scotecce M., Conde J. et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017 Feb. 13(2):100-109. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209. Epub. 2017 Jan 5.

51. Kohler O., Krogh J., Mors O., Benros M.E. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment // Curr. Neuropharmacol. 2016. 14(7):732-742.

52. Steyaert A., Lavand'homme P. Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review // Drugs. 2018 Mar. 78(3):339-354. doi: 10.1007/s40265-018-0866-x.

53. Dougados M., Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases // Joint Bone Spine. 2017 Oct. 84(5):511-513. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001. Epub. 2017 Mar 12.

54. Lee Y.C., Lu B., Boire G. et al. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort // Ann Rheum Dis. 2013 Jun. 72(6):949-954. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201506. Epub. 2012 Jul 11.

55. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Эрдес Ш.Ф., Филатова Е.Г. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014. 52(6):631-635. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-631-635>

56. Filardo G., Kon E., Longo U.G. et al. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2016 Jun. 24(6):1775-1785. doi: 10.1007/s00167-016-4089-y. Epub. 2016 Apr 4.

57. Wenham C.Y., Grainger A.J., Hensor E.M. et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study // Rheumatology (Oxford). 2013 May. 52(5):888-892. doi: 10.1093/rheumatology/kes386. Epub. 2013 Jan 7.

58. Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: An open-label randomized controlled trial // J. Int. Med. Res. 2017 Jan. 1:300060517723182. doi: 10.1177/0300060517723182. [Epub. ahead of print]

59. Chevalier X., Goupille P., Beaulieu A.D. et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. 2009 Mar 15. 61(3):344-352. doi: 10.1002/art.24096

60. Wu P.I., Diaz R., Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma // Phys. Med. Rehabil. Clin. N Am. 2016 Nov. 27(4):825-853. doi: 10.1016/j.pmr.2016.06.002.

61. Shen L., Yuan T., Chen S. et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Orthop. Surg. Res. 2017 Jan 23. 12(1):16. doi: 10.1186/s13018-017-0521-3.

62. Panova E., Jones G. Benefit-risk

assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis // Drug Saf. 2015 Mar. 38(3):245-252. doi: 10.1007/s40264-015-0266-z.

63. Mohan G.C., Zhang H., Bao L. et al. Diacerein inhibits the pro-atherogenic & pro-inflammatory effects of IL-1 on human keratinocytes & endothelial cells // PLoS One. 2017 Mar 21. 12(3):e0173981. doi: 10.1371/journal.pone.0173981. eCollection 2017.

64. Permuy M., Guede D., López-Peña M. et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model // BMC Vet. Res. 2015 Jul 2. 11:143. doi: 10.1186/s12917-015-0458-x.

65. Fidelix T.S., Macedo C.R., Maxwell L.J., Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014 Feb 10. 2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.

66. Sharma A., Rathod R., Baliga V.P. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteo-arthritis of the knee (DOK) // J. Indian Med. Assoc. 2008 Jan. 106(1):54-56, 58.

67. Pavelka K., Bruyère O., Cooper C. et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO // Drugs Aging. 2016 Feb. 33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.

68. Лиля А.М., Мартынова Л.В., Лиля В.А. Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 70-77.

69. Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП // Поликлиника. 2015. № 5. С. 33-38.

70. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Цурган А.В., Гонтиренко Н.В. Комплексная терапия скелетно-мышечной боли с использованием пероральных медленнодействующих симптоматических средств: оценка эффективности и безопасности диацереина (по данным исследования РОКАДА — Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрите) // Consilium medicum. 2016. 32:26-32.

71. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А. и др. Эффективность и безопасность Диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов // Современная ревматология. 2017. № 3.

72. Altman R.D. Measurement of structure (disease) modification in osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2004. 12 Suppl A:S69-S76.

73. Rejholec V., Králová M. [Long-term treatment of coxarthrosis using Rumalon. Comparative study on 224 patients,

observation period of 8 years]. [Article in German] Z Rheumatol. 1974 Nov-Dec. 33(11-12):425-436.

74. Adler E., Wolf E., Taustein I. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis // Scand. J. Rheumatol. 1987. 16(1):6-11. doi: 10.3109/03009747009165349.

75. Gramajo R.J., Cutroneo E.J., Fernandez D.E. et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee // Curr. Med. Res. Opin. 1989. 11(6):366-373.

76. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee // Curr. Med. Res. Opin. 1987. 10(9):625-633.

77. Алексеева Л.И., Карякин А.Н., Смирнов А.В., Беневоленская Л.И. Применение Румалона при гонартрозе // Тер. Архив. 1997. 5:64-66.

78. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лиля А.М. и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита): дополненные данные // Consilium Medicum. 2018. 20(9):51-57.

79. Алексеева Л.И., Бельская Г.Н., Каракулова Ю.В. и др. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине // Manage pain. 2018. № 2. С. 47-51.



ДИАФЛЕКС

ДИАЦЕРЕИН КАПСУЛЫ 50 МГ № 30

ИНГИБИРУЯ IL-1В ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ БОЛЬ В СУСТАВАХ И ОКАЗЫВАЕТ ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ



- ✓ Достоверно снижает ИМТ у пациентов с ожирением¹
- ✓ Улучшает показатели липидного обмена (снижает уровень ЛПНП и ТГ)²
- ✓ Улучшает показатели углеводного обмена (снижает уровень (HbA1c)³
- ✓ Улучшает показатели белкового обмена (снижает уровень мочевой кислоты)⁴
- ✓ Может оказывать гепатопротекторный эффект (снижает уровень АСТ и АЛТ)⁵

1. Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП Поликлиника 5/2015

2. Л.И. Алексеева Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157–163

3. Du H, Shao J, Gu P, et al. Improvement of glucose tolerance by rhein with restored early-phase insulin secretion in db/db mice. J Endocrinol Invest 2012;35:607-12. doi: 10.1007/BF03345796

4. Zhou YX, Xia W, Yue W, et al. Rhein: A review of pharmacological activities. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:578107. doi: 10.1155/2015/578107

5. Sheng X, Wang M, Lu M, et al. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;300:886-93. doi: 10.1152/ajpendo.00332.2010

МЕДИЦИНА БОЛИ: ОТ ПОНИМАНИЯ К ДЕЙСТВИЮ

Специальности «альголог» в России нет и вряд ли будет в ближайшее время. Единственный выход — обучение врачей разных специальностей эффективным алгоритмам диагностики и лечения болевых синдромов

**Генеральный секретарь
межрегиональной
общественной организации
«Российское общество по
изучению боли» (РОИБ) доктор
медицинских наук, профессор
Михаил Львович Кукушкин
занимается проблемой боли
и поиском путей ее решения
в нашей стране более 35 лет**

— Михаил Львович, какие основные задачи стоят перед Российским обществом по изучению боли?

— Все задачи связаны с проблемой боли: проведение научных и клинических исследований, организация образовательных программ для врачей в рамках системы непрерывного медицинского образования, организация конференций, симпозиумов и круглых столов по проблеме боли, поддержка молодых ученых, подготовка клинических рекомендаций и алгоритмов по диагностике и лечению болевых синдромов, оказание помощи в организации специализированных противоболевых центров. Задача максимум — формирование специализированной многоуровневой противоболевой службы, направленной не только на эффективное устранение боли, но и скорейшее выздоровление больных с хроническими неонкологическими болевыми синдромами. Именно в этом заключается принципиальное отличие в работе специализированных противобо-



**Кукушкин
Михаил Львович**

д. м. н., профессор,
заведующий лабораторией фундаментальных
и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ
общей патологии и патофизиологии,
генеральный секретарь РОИБ, Москва

левых центров от учреждений по оказанию паллиативной помощи.
— Как давно в нашей стране занимаются решением проблемы боли в формате организованного сообщества?

— Исторически первые конференции по проблеме боли были проведены в Новгороде в начале 80-х годов XX века. Российское общество по изучению боли организовано в 1991 году и в качестве национального подразделения вошло в Международную ассоциацию по изучению боли (IASP). Первым президентом РОИБ был избран академик Георгий Николаевич Крыжановский. Первая Российская конференция РОИБ проведена в 1993 году в Москве. 23–25 мая 2019 года в Казани пройдет уже XXV Российская научно-практическая конференция нашего общества. Сегодня на постоянной основе проводятся школы РОИБ, с 2004 года общество издает научно-практический журнал «Российский журнал боли».

— На сегодняшний день каковы основные успехи деятельности РОИБ? Клинические рекомендации выходят, что еще?

— РОИБ — это общественная организация, которая накопила достаточный объем знаний по диагностике и лечению болевых синдромов, владеет информацией о том, как должна быть организована специализированная противоболевая помощь, и все эти знания используются для обучения врачей, консультации специалистов, желающих организовать соответствующие кабинеты и клиники. Однако РОИБ не может выполнять функции государственных органов, которые формируют приказы и структуры по организации медицинской помощи в нашей стране. К сожалению, сегодня оказание специализированной противоболевой помощи в России решается только в рамках паллиативной службы.

— Как вы контактируете с Минздравом? Ведь в России нет главного внештатного специалиста по боли. Как вы считаете, он вообще нужен?

— В Минздраве есть комитеты, комиссии, отделы, с которыми мы можем коммуницировать. Да, главного внештатного специалиста по боли нет, есть главный ревматолог, анестезиолог, невролог и другие специалисты. С ними идет обсуждение вопросов по оказанию помощи больным с болевыми синдромами. Боль — проблема междисциплинарная, и врачи практически всех специальностей должны понимать, что хроническая боль является самостоятельным заболеванием, а не симптомом того или иного повреждения. Кстати, в Международной классификации болезней 11 пересмотра под хроническую боль выделяются самостоятельные рубрики. В свое время мы думали пойти, например, по пути Израиля, где существует специалист по терапии болевых синдромов, но этот путь трудный, требует очень серьезного переформатирования обучающих программ и создания кафедр для подготовки соответствующих специалистов. Мы думаем, что на сегодняшний день будет достаточным повышение профессионального мастерства в диагностике и лечении болевых синдромов у врачей разных специальностей, чья деятельность так или иначе связана с лечением больных, страдающих от болевого синдрома.

Я часто на лекциях в качестве примера привожу нашу дискуссию о том, кто должен лечить мигрень — невролог или терапевт? Мигрень не относится к заболеваниям нервной системы, но часто больные с этим диагнозом приходят к неврологу. И тогда мы задали этот вопрос главному специалисту в нашей стране по головным болям профессору Г. Р. Табеевой — и по-

Боль — проблема междисциплинарная, и врачи практически всех специальностей должны понимать, что хроническая боль является самостоятельным заболеванием, а не симптомом того или иного повреждения

лучили справедливый ответ: этих больных должен лечить врач, который лучше знает проблему.

— Можно сказать, какие специалисты в нашей стране на сегодняшний день в большей степени занимаются решением проблемы боли?

— Среди болевых синдромов наиболее широко распространены скелетно-мышечные боли. Это пациенты с остеоартритами, неспецифической болью в спине и др. Чаще всего больные со скелетно-мышечной болью обращаются к терапевтам, ревматологам, травматологам, неврологам. Больные с невропатической болью могут наблюдаться не только у неврологов, но и у эндокринологов, так как у больных с сахарным диабетом достаточно часто возникает диабетическая полиневропатия с выраженным болевым синдромом. — А насколько активно психиатры участвуют в болевой проблематике?

— Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, оно всегда субъективно и во многом зависит не только от характера повреждения тканей, но и от отношения больного к повреждению,

его эмоционального реагирования. Психологический фон может существенным образом повлиять на восприятие боли, что приведет к усилению болезненности, и выраженность боли в этом случае будет не соответствовать степени повреждения тканей. Поэтому в специализированных противоболевых клиниках наличие психиатра или психотерапевта является обязательным.

— В конце мая в Казани пройдет юбилейная XXV Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию». Кто из представителей международного сообщества примет в ней участие?

— В юбилейной конференции планирует принять участие избранный президент Европейской федерации боли (EFIC) Brona Fullen.



Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению боли»

«Медицина боли: от понимания к действию»

- Официальное подразделение международной и Европейской ассоциации по изучению боли (IASP и EFIC) с 1990 года.
- Объединяет более 1500 врачей всех специальностей, интересующихся проблемой боли

Направления работы общества:

- Всероссийские образовательные программы
- Информационная поддержка – публикации на сайте и в журнале
- Поддержка молодых ученых
- Экспертные совещания и резолюции
- Подготовка клинических рекомендаций и алгоритмов
- Научные программы и исследования
- Поддержка системы НМО

Российский журнал БОЛИ

- Журнал в открытом доступе
- Входит в список ВАК
- Индекс цитируемости за 2016 год – 0,925

Подписывайтесь на наши новости в социальных сетях:
Instagram - r_o_i_b Facebook - ROIBRussia
Vkontakte - roibrussia
E-mail: roibmail@gmail.com



ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ: ОТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ К РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Эффективное лечение невропатической боли в реальной практике — сложная задача, которая требует от врача специальных знаний и навыков. Фармакотерапия является базисом лечебного процесса таких больных, но здесь необходим комплексный, мультимодальный подход. В 2018 году были опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли, созданные Российским обществом по изучению боли



**Давыдов
Олег
Сергеевич**

к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва

Несмотря на достижения последних двух десятилетий, для практического здравоохранения диагностика и лечение невропатической боли (НБ) — боли, обусловленной заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы [1], — остается сложной задачей. Частота встречаемости этого типа боли чрезвычайно высока и составляет в среднем, согласно новейшим эпидемиологическим исследованиям, 6–7% популяции [2]. НБ связана со значительным экономическим бременем как для государства и системы здравоохранения, так и для общества и пациентов. Например, анализ прямых расходов на хроническую боль в спине продемонстрировал, что присутствие НБ в клинической картине этого состояния увеличивает расходы государства на 160% в год [3]. В США было подсчитано, что ежегодные расходы государства и/или страховых компаний на од-

ного больного с НБ невысокой интенсивности составляют порядка 3000 долл., а у пациентов с умеренной и высокоинтенсивной болью — 5700 и 8000 долл. соответственно. Помимо средств государства и страховых компаний, еще порядка 2500 долл. в год пациент тратит дополнительно из собственных средств [4]. Очевидно, что расходы можно снизить, например, путем правильно подобранной фармакотерапии в комбинации с другими методами лечения, позволяющими значительно уменьшить интенсивность боли.

За последние годы было опубликовано несколько метаанализов и систематических обзоров, направленных на оценку эффективности и безопасности препаратов, применяемых для лечения НБ [5, 6]. К сожалению, сегодня существует определенный разрыв между эффективностью препаратов для купирования НБ, показанной в ходе высокодоказательных контролируемых клинических исследований, и эффективностью этих же пре-

паратов, наблюдаемой в обычной врачебной практике. В ряде исследований, проанализировавших схемы назначений у нескольких тысяч больных с НБ в Германии, Нидерландах, США и Канаде, было показано, что длительная (от 6 месяцев до 1 года) моно- и комбинированная фармакотерапия средствами с высоким уровнем доказательности (антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики, опиоидные анальгетики) позволяла добиться успеха (30% снижение интенсивности боли), по разным данным, только у 18–30% больных [7, 8]. Среди причин неуспеха лечения отмечают использование препаратов в более низких дозах и высокую частоту отмены фармакотерапии из-за побочных эффектов. К другим ограничениям системной фармакотерапии относят риск лекарственных взаимодействий, а также злоупотребления и зависимость от лекарств. Ограничивают терапевтические возможности и другие факторы, например необходимость титрования дозы, медленное наступление эффекта или самостоятельная отмена препаратов пациентами по причине недостаточной эффективности. Характерно, что более выраженный болевой синдром, обусловленный неадекватной терапией, достоверно чаще приводит к ухудшению состояния здоровья в целом, нарушению функционирования организма, сопровождается значимыми нарушениями сна и выраженными тревожно-депрессивными расстройствами [4, 7, 8]. Становится очевидным, что моно- и комбинированная фармакотерапия является важным, но не единственным методом лечения НБ, необходим комплексный, мультимодальный подход [6, 9]. Данный подход нашел отражение в ряде авторитетных международных и национальных рекомендаций лечения НБ, сформулированных

Несмотря на достижения последних двух десятилетий, для практического здравоохранения диагностика и лечение невропатической боли, обусловленной заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы, остается сложной задачей

в помощь практикующим врачам во всем мире. Свои рекомендации по лечению невропатической боли или болевой диабетической невропатии создали такие организации, как Европейская федерация неврологических обществ (EFNS, European Federation of Neurological Societies, 2010); Группа по изучению невропатической боли при Международной ассоциации по изучению боли (NeuPSIG IASP, Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain, 2010); Американская академия неврологии (AAN, American Academy of Neurology, 2011); Национальный институт здоровья и клинического качества (NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013); Российская ассоциация эндокринологов; Российское общество по изучению боли и ряд других [10–15]. Всего в литературе существуют указания на наличие порядка 20 рекомендаций, отражающих общие вопросы диагностики и лечения НБ.

В 2018 году были опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению НБ, созданные Российским обществом по изучению боли [16]. Данный документ представляет собой дополненную и обновленную версию рекомендаций, опубликованных в 2008 году. В рекомендациях представлена современная классификация причин, описаны клинические проявления как периферической, так и центральной НБ, а также особенности ее симптоматики при различных заболеваниях. Отдельное внимание уделено расстройствам, сопровождающим НБ (эмоционально-аффективные расстройства, нарушения сна). Для практического использования представлены основные принципы и современный алгоритм диагностики НБ, базирующийся как на выявлении качественных характеристик боли и позитивных и негативных сенсорных симптомов, так и на объективном подтверждении заболевания соматосенсорной нервной системы

(ЭНМГ, УЗИ, нейровизуализация). Дополнительно публикуются вопросы для скрининговой диагностики НБ, описаны их основные достоинства и недостатки.

В рекомендациях изложены основные принципы и алгоритмы как фармакологического, так и нефармакологического лечения НБ. С позиций доказательной медицины средствами первой линии терапии НБ являются антидепрессанты — как трициклические (ТЦА), так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН — дулоксетин и венлафаксин), антиконвульсанты (габапентин (Тебантин®), прегабалин (Прегабалин-Рихтер), карбамазепин — только при тригеминальной невралгии), ко второй и третьей линиям относят опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, оксикодон, морфин), препараты для местного применения (пластыри с 5% лидокаином или 8% капсаицином), ботулинический токсин типа А (в виде подкожных инъекций). Отдельное внимание уделено дополнительным методам фармакотерапии и некоторым средствам для патогенетической терапии, сформулированы принципы терапии коморбидных боли расстройств. Показана роль и место малоинвазивных и интервенционных методов лечения НБ. Представлены основные нелекарственные методы терапии НБ и особенности их использования. Изложено понятие фармакорезистентной НБ. Описаны основные нейрохирургические методы лечения хронической фармакорезистентной НБ, указаны показания и противопоказания к их применению. Более подробно с упомянутыми рекомендациями можно ознакомиться в последнем номере «Российского журнала боли» за 2018 год [16]. В реальной практике при следовании рекомендациям необходимо принимать во внимание несколько

При диагностике и выборе терапии НБ следует учитывать многокомпонентность болевого синдрома (наличие у одного и того же больного сочетания невропатической и ноцицептивной, а иногда и дисфункциональной боли)

основополагающих принципов. Прежде всего терапия должна быть многокомпонентной. В рамках комплексной терапии НБ могут использоваться следующие методы: терапия основного заболевания; фармакотерапия болевого синдрома; немедикаментозные методы лечения боли; малоинвазивные и хирургические методы терапии боли; терапия сопутствующих боли расстройств. Фармакотерапия является базисом лечения больных с НБ и должна учитывать следующие положения: формирование адекватных ожиданий пациента от лечения; старт терапии следует начинать с более низких доз с плавной титрацией до средних и максимальных с учетом переносимости; прогнозирование и мониторинг нежелательных явлений терапии; достаточная длительность терапии; непрерывность и комплексность лечения. При диагностике и выборе терапии НБ следует учитывать многокомпонентность болевого синдрома (наличие у одного и того же больного сочетания невропатической и ноцицептивной, а иногда и дисфункциональной боли). НБ нередко может существовать одновременно

с ноцицептивной болью, наиболее известные примеры таких сочетаний: хроническая боль в спине с радикулопатией; боль при онкологических заболеваниях с поражением нервных стволов и сплетений; боль при травмах конечностей с повреждением периферических нервов; поражения нервов на фоне ревматоидного артрита и др. В подобных клинических ситуациях стратегии фармакотерапии должны иметь два направления, одно из них — купирование ноцицептивного болевого синдрома, другое — невропатического. Принимая во внимание, что лечение ноцицептивной боли, например при хронической боли в спине с радикулопатией, потребует с высокой вероятностью длительного назначения НПВП, выбор препарата должен осуществляться с особой тщательностью и учитывать все возможные риски от такого назначения [17]. Более того, совместное применение препаратов для лечения НБ — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин) и НПВП — повышает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ. В этой связи представляют интерес

НПВП с более высоким уровнем безопасности, длительность приема которых, согласно инструкции по применению, не ограничена. Один из таких НПВП — препарат Аэртал® (оригинальный ацеклофенак), который обладает умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, занимая удачную позицию между неселективными НПВП и селективными НПВП (коксибы), являясь «золотой серединой» в группе данных лекарственных средств, что обуславливает целесообразность его использования при большинстве болевых синдромов различного генеза. Все же наибольший эффект препарат Аэртал® (ацеклофенак) демонстрирует в отношении ЦОГ-2, что позволяет отнести его к преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ-2, поскольку соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для Аэртала® (ацеклофенак) составляет 0,26 мкмоль, а для цекоксиба (эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2) — 0,7 мкмоль [18]. Клинические и эпидемиологические исследования показывают, что частота серьезных гастроинтестинальных осложнений при его применении значительно ниже, чем у других НПВП (пироксикам, индометацин, теноксикам и кетопрофен) [19]. Метаанализ 28 исследований 16 различных НПВП показал, что у ацеклофенака наиболее низкий риск развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сравнимый или даже меньший, чем у селективного ингибитора ЦОГ-2 — цекоксиба. Особенно следует отметить, что большинство исследований, вошедших в метаанализ, изучали пациентов на фоне длительного приема НПВП [20]. Достоверные данные о профиле сердечно-сосудистой безопасности на фоне применения Аэртала® (ацеклофенака) можно получить из

исследования, проведенного Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. в 2006 году. В нем авторы, используя информацию о 33 309 эпизодах инфаркта миокарда, оценивали риски развития данного осложнения при использовании разных НПВС. Контрольную группу составили 138 949 жителей Финляндии, не имевшие каких-либо кардиоваскулярных осложнений. Согласно результатам глубокого статистического анализа, Аэртал® (ацеклофенак) ассоциировался с более низким риском развития инфаркта миокарда — отношение шансов (ОШ) 1,23 (0,97–1,62) по сравнению с индометацином — 1,56 (1,21–2,03), ибупрофеном — 1,41 (1,28–1,55), диклофенаком — 1,35 (1,18–1,54) и нимесулидом — 1,69 (1,43–1,99) [21]. Эффективность ацеклофенака не вызывает сомнений, препарат многократно проверен в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Проведенный в дальнейшем метаанализ, включавший 13 РКИ, где в качестве сравнения использовали препараты активного контроля (n=3574), и серию наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (n=142 746), показал высокий терапевтический потенциал ацеклофенака в купировании боли и восстановлении нарушенных функций у пациентов с ревматическими и неревматическими заболеваниями [22]. Другой важный момент, который следует учитывать при выборе терапии у пациентов с сочетанием невропатической и ноцицептивной боли, — наличие или отсутствие выраженного болезненного напряжения мышц в пораженной анатомической области. В этой ситуации в комплекс терапии могут быть включены миорелаксанты. К препаратам этой группы, зарегистрированным в России, относятся толперизон (Мидокалм®), тизанидин и баклофен.

Однако включение миорелаксантов в комплекс терапии сочетанной боли должно быть тщательно взвешено. С одной стороны, миорелаксанты усиливают эффект НПВП, с другой — у тизанидина и баклофена высокий риск лекарственных взаимодействий с другими средствами, влияющими на ЦНС. Так, тизанидин следует с осторожностью комбинировать с амитриптилином, поскольку существует риск удлинения интервала QT и обусловленных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Также нежелательны комбинации тизанидина с препаратами, вызывающими седацию, поскольку возможно ее усиление. Другой миорелаксант, баклофен, усиливает действие препаратов, угнетающих ЦНС, а в комбинации с амитриптилином может приводить к значительному снижению мышечного тонуса. То есть при необходимости комбинирования миорелаксанта с антиконвульсантом или антидепрессантом это следует осуществлять с осторожностью, а предпочтительным препаратом будет Мидокалм® (толперизон) — как препарат, не вызывающий седацию и имеющий низкий риск взаимодействий [23]. Более того, в недавнем РКИ толперизон в комбинации с НПВП показал свое преимущество над монотерапией НПВП в отношении уменьшения боли и улучшения функциональных возможностей у 239 больных с болью в нижней части спины [24]. Еще один значимый аспект ведения пациентов с НБ в практике — подбор дозы препаратов и оценка эффективности обезболивающей терапии. Необходимо отметить, что оценивать эффективность препаратов первой линии терапии НБ следует только по достижении среднетерапевтической, а в ряде случаев максимальной дозы этих лекарственных средств. Например, для габапентина (Тебантин®) эта

доза, достигаемая путем титрации в течение 14 дней, равна 1800 мг в сутки. Зачастую по достижении меньшей дозы препараты первой линии отменяются как неэффективные и делается вывод о нечувствительности пациента к терапии. Как показал детальный опрос 10 000 пациентов в Великобритании, истинная рефрактерность наблюдается только у 5% больных НБ [25]. Говорить о фармакорезистентной боли следует только в том случае, если боль не отвечает на последовательное лечение 2–3 препаратами с доказанной эффективностью, проведенное в соответствующие сроки и в адекватных дозах, при этом продолжительность НБ не менее 6 месяцев, выраженность боли не менее 40 мм по 100-миллиметровой ВАШ [25].

Таким образом, эффективное лечение НБ в реальной практике — сложная задача, которая требует от врача специальных знаний и навыков. Прежде всего индивидуализированная и всесторонняя оценка качественных характеристик болевого синдрома позволяет более точно понять как причину болевого синдрома, так и патофизиологические механизмы его развития и поддержания, являющиеся потенциальной мишенью для фармакотерапии. Лечение НБ — длительный процесс, требующий регулярного врачебного контроля и выполнения пациентом назначений. Как уже было сказано выше, фармакотерапия является важным, но не единственным методом лечения; необходим комплексный, мультимодальный подход в лечении пациентов с НБ.

Литература

- Jensen T.S., Baron R., Haanpää M., Kalso E., Loeser J.D., Rice A.S., Treede R.D. A new definition of neuropathic pain // Pain. 2011 Oct. 152(10):2204-2205.
- Van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., Smith B.H., Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies // Pain.

2014 Apr. 155(4):654-662.

- Mehra M., Hill K., Nicholl D., Schadrack J. The burden of chronic low back pain with and without a neuropathic component: a healthcare resource use and cost analysis // J. Med. Econ. 2012. 15(2):245-252.
- Schaefer C., Sadosky A., Mann R., Daniel S., Parsons B., Tuchman M., Anshel A., Stacey B.R., Nalamachu S., Nieshoff E. Pain severity and the economic burden of neuropathic pain in the United States: BEAT Neuropathic Pain Observational Study // Clinicoecon Outcomes Res. 2014 Oct 29. 6:483-696.
- Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2015 Feb. 14(2):162-173.
- Jones R.C. 3rd, Lawson E., Backonja M. Managing Neuropathic Pain // Med. Clin. North. Am. 2016 Jan. 100(1):151-167.
- Happich M., Schneider E., Boess F.G., Wilhelm S., Schacht A., Birklein F., Ziegler D. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study // Clin. J. Pain. 2014 Oct. 30(10):875-885.
- Harmark L., van Puijenbroek E., Straus S. et al. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information // Drug Saf. 2011. 34:221-231.
- Colloca L., Ludman T., Bouhassira D. et al. Neuropathic pain // Nat. Rev. Dis. Primers. 2017 Feb 16. 3:17002.
- Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // Eur. J. Neurol. 2010. 17:1113-1123.
- Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update // Mayo Clin. Proc. 2010. 85 (suppl 3): 3-14.
- Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // Neurology. 2011. 76:1758-1765.
- Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Neuropathic Pain: The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-specialist Settings [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence, (UK). 2013 Nov. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK266257/>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

5-й выпуск // Сахарный диабет. 2011. Прил. № 3. С. 40-42.

- Методические рекомендации по диагностике и лечению нейропатической боли / Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: Изд-во РАМН, 2008. 32 с.
- Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В. и соавт. Невропатическая боль. Клинические рекомендации по диагностике и лечению // Российский журнал боли. 2018. № 4(57). С. 5-41.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018. 56 (Прил. 1) С. 1-29.
- Saraf S. Aceclofenac: a potent nonsteroidal anti-inflammatory drug in latest reviews // Latest Rev. 2006. Vol. 4(3). P. 119-24.
- Huskisson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac in patients with rheumatic disease // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 2000. 7:1-7.
- Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf. 2012 Dec 1. 35(12):1127-1146.
- Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland // Eur. Heart. 2006. Vol. 27. P. 1657-1663.
- Dooley M., Spencer C., Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease // Drugs. 2001. 61(9):1351-1378.
- Csiba L., Zhussupova A.S., Likhachev S.A., Parfenov V.A., Churyukanov M.V., Guekht A.B. [A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain] // Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova. 2018. 118(12):100-113.
- Kukushkin M.L., Brylev L.V., Laskov V.B., Makarov N.S., Pizova N.V., Sokov E.L., Chefranov Z.Y., Sholomov I.I., Guekht A.B. [Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain] // Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova. 2017. 117(11):69-78.
- Torrance N., Ferguson J.A., Afolabi E., Bennett M.I., Serpell M.G., Dunn K.M., Smith B.H. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? // Pain. 2013 May. 154(5):690-699. doi: 10.1016/j.pain.2012.12.022.



УВЕРЕННОСТЬ В КАЖДОМ ДВИЖЕНИИ



Таблетки*

Ампулы**

- Мидокалм® – оригинальный толперизон¹
- Выбор врачей №1 среди миорелаксантов²
- Опыт клинического применения 10 млн пациенто-лет³

1. По данным государственного реестра лекарственных средств РФ grls.rosminzdrav.ru. 2. По итогам Russian Pharma Awards 2017 в номинации «Препарат выбора среди миорелаксантов». 3. Кукушкин М.Л. и соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(11): 69-78. * Таблетки толперизона, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 50 мг №30. ** Раствор 100 мг толперизона и 2,5 мг лидокаина № 5.

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: (495) 987-18-80. E-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55. E-mail: centr@g-richter.ru. www.g-richter.ru



ГЕДЕОН РИХТЕР

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ ОСТЕОАРТРИТ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Посттравматический остеоартрит (ПТОА) — тяжелая, быстро прогрессирующая форма остеоартрита (ОА), которая развивается после травмы костей сустава или связочного аппарата вследствие нарушений биомеханики и хронического воспаления. Частота первичного ОА и ПТОА соотносится как 1:5/1:10. Диагностика ПТОА основана на анализе клиники, инструментальной визуализации сустава, а также оценке динамики биомаркеров костной и хрящевой деструкции. Важную роль в лечении ПТОА играет адекватное обезболивание. Целесообразно применение НПВП с выраженным противовоспалительным потенциалом и длительным эффектом, таких как теноксикам

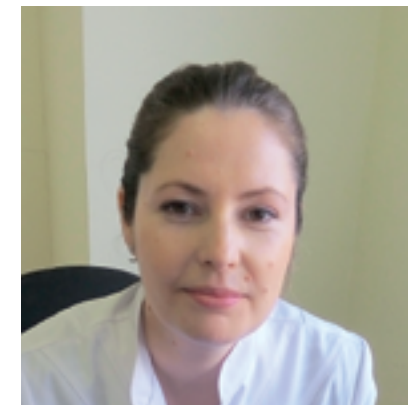
В последние годы отмечается устойчивый рост интереса представителей разных медицинских специальностей (ревматологов, хирургов-ортопедов, терапевтов, неврологов) к проблеме остеоартрита. Это очевидно: ОА — самое частое заболевание суставов, одна из главных причин снижения качества жизни и инвалидизации жителей развитых стран мира. Лечение этого заболевания часто требует кооперации работы разных специалистов. Так, терапевты начинают ведение пациентов с ОА, ревматологи отвечают за дифференциальный диагноз и проведение терапии в сложных случаях (например, при персистирующем синовите), используя при этом последние достижения фармакологии, ортопеды осуществляют коррекцию биомеханических нарушений и выполняют при необходимости хирургические операции, неврологи занимаются сложной проблемой контроля хронической боли [1].

ОА представляется гетерогенным заболеванием, причем его различные субтипы (фенотипы) требуют разных лечебных подходов. Один из таких фенотипов, с которым нередко сталкиваются ревматологи и хирурги-ортопеды, — посттравматический ОА [2, 3]. Следует отметить, что развитие любой формы ОА подразумевает травматизацию нагрузочных суставов как важный элемент патогенеза. Ведь снижение устойчивости ткани сустава к механическому стрессу — ключевой момент патогенеза этого заболевания [2, 3]. Именно поэтому изменения связочного аппарата и менисков относятся к ранним признакам ОА коленного сустава. Например, в ходе известного Фраммингемского исследования М. Englund и соавт. выполнили МРТ коленного сустава 991 пациенту в возрасте от 50 до 90 лет для определения частоты повреждения мениска. Было показано, что наличие этой патологии зависело от возраста и пола обследованных лиц и колебалось



**Амирджанова
Вера
Николаевна**

д. м. н., врач-ревматолог, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва



**Погожева
Елена
Юрьевна**

к. м. н., врач-ревматолог, научный сотрудник лаборатории патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва



**Макаров
Максим
Анатольевич**

к. м. н., заведующий лабораторией ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва



**Каратеев
Андрей
Евгеньевич**

д. м. н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

от 19% у женщин 50–59 лет до 56% у мужчин 70–90 лет [4]. Однако диагноз ПТОА правомерен лишь в том случае, когда имеется четкая хронологическая связь между серьезной травмой, затрагивающей сам сустав или биомеханически зависимые структуры конечности, и развитием клинических и инструментальных признаков болезни. В типичном случае после травмы (например, перелома конечности, потребовавшего длительной иммобилизации или остеосинтеза) у пациента появляется постоянная или нарастающая боль в сопряженном суставе, которая сопровождается прогрессирующим нарушением функции [2, 5]. При проведении рентгенологического исследования нередко выявляется продвинутая стадия ОА по Kellgren — Lowrence

(3–4). Весьма характерно, если после травмы поражаются суставы, которые в обычных условиях редко становятся «мишенью» ОА: плечевой, локтевой, голеностопный (см. рис. 1). ПТОА нередко развивается у молодых спортсменов после травм суставов и сухожилий мышц, вызванных чрезмерными нагрузками. А. Carbone и соавт. [6] выделяют несколько видов травм, способствующих развитию ПТОА коленного сустава. Это разрыв передней крестообразной связки, травма менисков, дислокация надколенника, связанная с повреждением его собственной связки, повторные травмы голеностопного сустава, вызывающие его нестабильность (и, как следствие, нестабильность всей биомеханической оси нижней конечности).

При этом травма сустава, сопровождающаяся повреждением мягких тканей, повышает риск развития ОА на 75%, а внутрисуставной перелом — в 20 раз. Одна из наиболее распространенных травм колена — разрыв передней крестообразной связки (в среднем 81 эпизод на 100 тыс. жителей) — приводит к развитию ПТОА примерно у 50% людей через 10–20 лет после травмы [7]. Весьма характерна статистика развития ОА среди спортсменов, занимающихся таким травматичным видом спорта, как футбол [8, 9]. Ведь почти каждый футболист за время своей спортивной карьеры неоднократно получает травмы нижних конечностей — ушибы, растяжения связок, а нередко их разрывы и переломы костей. Данные опроса игроков на футбольных чемпиона-



Рис. 1
Быстрое прогрессирование
ОА тазобедренного сустава после
перелома верхней трети бедра и
остеосинтеза у мужчины 78 лет
(собственное наблюдение)

тах 2002–2014 годов показали, что 69% из них вынуждены принимать обезболивающие препараты из-за травм, причем большинство НПВП [10]. Очевидно, что травматизм будет приводить к развитию ПТОА. Так, метаанализ 6 исследований, проведенный G. Spahn и соавт. [11], показал, что относительный риск развития ОА у футболистов почти в 3 раза выше, чем в популяции: 2,9 (95% ДИ 2,0–4,0). По данным U. Kujaala и соавт., среди бывших футболистов частота ОА колеблется от 60 до 80% [8].

Вообще данные по частоте ПТОА значительно разнятся. По данным американских эпидемиологов A. Thomas и соавт. [5], на 2010 год в США насчитывалось 5,6 млн пациентов с ПТОА. При этом общее число больных первичным ОА достигало 27 млн (соотношение 1:5). Несколько другие результаты получили J. Showery и соавт. [12], которые оценили число первичного и вторичного ОА среди американских военных. На 13 820 906 человеко-лет они определили 21 318 случаев ОА коленного сустава. При этом первичный ОА составил 19 504 случая, а вторичный — 1814 случаев (соотношение 10,75: 1).

Инструментальные методы дают возможность зафиксировать дегенеративные и воспалительные изменения связочного аппарата и менисков, деструкцию хряща, наличие синовита и остейта

Патогенез ПТОА связан с массивным повреждением костной и мышечной ткани, длительно существующей воспалительной реакцией в области повреждения и нарушениями биомеханики, приводящими к перегрузке поврежденной конечности [3, 13]. Массивное разрушение ткани приводит к выбросу веществ, стимулирующих воспаление, гиперпродукцию факторов роста, процессы неоангиогенеза и неоневрогенеза. Образующиеся в ходе воспалительной реакции цитокины — ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6, медиаторы воспаления (простагландины, окись азота, лейкотриены, фибронектин и др.) и свободные радикалы оказывают прямое и опосредованное воздействие на суставной хрящ, вызывая некроз хондроцитов и деструкцию межклеточного матрикса. Происходит активация матриксных металлопротеиназ и остеокластов, что способствует разрушению субхондральной кости. Активация макрофагов и гиперпродукция костных морфогенетических белков (BMPs) способствует росту остеофитов и гетеротопической оссификации мягких тканей. Все эти процессы приводят к быстрым

структурным изменениям сустава, которые в еще большей степени ускоряют механический стресс, связанный с биомеханическими изменениями [14, 15].

Вообще биомеханические нарушения играют в развитии ПТОА ключевую роль. Согласно данным экспериментальных работ, нарушение оси сустава, формирующаяся неконгруэнтность поверхности и нестабильность на 300% повышают напряжение, испытываемое связочным аппаратом и структурами сустава [16, 17].

ДИАГНОСТИКА ПТОА

Диагностика ПТОА, так же как и первичного ОА, основывается на анализе клинических и инструментальных проявлений болезни. Основным клиническим признаком здесь является длительно сохраняющаяся боль, которая появляется в пораженном суставе после травмы. Очень важен учет траектории боли: ее наличие в течение длительного времени, усиление при нагрузках и постепенное нарастание со временем, что сопровождается параллельным прогрессирующим ухудшением функции сустава [2, 8].

Тщательный анализ клиники позволяет дифференцировать последствия травмы (например, разрыва передней крестообразной связки или мениска) и развивающийся ПТОА. В последнем случае следует обратить внимание на боль в покое и ночью, которая является отражением low-grade воспаления, и изменения функциональной способности, которые нарастают в сравнении с периодом после травмы [2, 8].

Большое значение для ранней диагностики ПТОА имеет применение УЗИ и МРТ, позволяющих диагностировать «дорентгенологическую» стадию заболевания. Инструментальные методы дают возможность зафиксировать дегенеративные и воспалительные изменения связочного аппарата и менисков, деструкцию хряща, наличие синовита и остейта [18, 19]. Предиктором развития ПТОА может быть сохранение высокого уровня или нарастание в динамике биомаркеров, отражающих процессы деструкции ткани сустава и синовиального воспаления. Это uCTX-II (C-телопептид II типа коллагена: маркер хрящевой деструкции), uNTX-I (N-терминальный

телопептид I типа коллагена: маркер костной резорбции), COMP (олигомерный матриксный пептид хряща: маркер прогрессирования), C1M, C2M, C3M (разрушенный I, II и III тип коллагена: маркеры прогрессирования), HA (гиалуроновая кислота: маркер повреждения сустава), ММП (матриксные металлопротеиназы: ферменты, ответственные за деградацию протеогликанов хряща), ADAMTS (фермент, ответственный за деградацию протеогликанов хряща) и высокочувствительный C-реактивный белок (маркер воспаления) [20].

ЛЕЧЕНИЕ ПТОА

Хирургическое вмешательство при травме не снижает риск развития ПТОА. Это показывает работа K. Harris и соавт. [21], выполнивших обзор серии исследований, в которых оценивался исход операции по поводу разрыва передней крестообразной связки у 140 больных. 240 пациентов с аналогичной травмой, которым операция не проводилась, составили контроль. Срок наблюдения в среднем был 10,8 лет. Согласно полученным данным, частота ПТОА в этих группах состави-

ла 41,4 и 30,9% соответственно — достоверно выше после операции. При ПТОА нередко приходится прибегать к хирургическому лечению, такому как тотальное эндопротезирование коленных (ТЭК) и тазобедренных (ТЭТБС) суставов. Так, D. Wasserstein и соавт. [22] сравнили частоту ТЭК в когорте из 8426 пациентов, перенесших внутрисуставной перелом большеберцовой кости, и 33 698 лиц, составивших контроль. Через 10 лет число ТЭК было 7,3 и 1,8% соответственно.

Однако хирургические вмешательства при ПТОА дают худшие результаты, чем такие же операции при первичном ОА [23, 24]. Это демонстрирует работа R. Stibolt и соавт. [25], которые провели обзор 10 работ, изучавших исходы ТЭТБС у лиц, перенесших перелом бедра (всего 448 больных, ТЭ в среднем через 37 месяцев после травмы). Число осложнений было достаточно велико: нестабильность эндопротеза отмечена у 20,3%, в 18,5% случаев требовалась ревизия, у 10,5% развились инфекционные осложнения, у 38,2% — гетеротопическая оссификация. Пятилетняя «выживаемость» эндопротеза составила 83,7%.

Консервативная терапия ПТОА не отличается от лечения первичного ОА и включает анальгетики, локальные инъекции глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты, а в последнее время — применение обогащенной тромбоцитами плазмы. Широко используются методики ортезирования, позволяющие снизить нагрузку на пораженный сустав и биомеханические нарушения. Следует отметить, что специальных исследований эффективности лекарственных препаратов и немедикаментозных методов при ПТОА немного, а результаты их не позволяют однозначно говорить о преимуществе какого-либо способа лечения [26, 27].

Консервативная терапия ПТОА не отличается от лечения первичного ОА и включает анальгетики, локальные инъекции глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты, а в последнее время — применение обогащенной тромбоцитами плазмы

Наиболее популярным средством для купирования боли в период травмы, а также при ОА являются НПВП. Выбор препарата этой группы должен основываться на оценке эффективности, безопасности и удобства применения (использование один раз в сутки, наличие разных лекарственных форм)

Важная роль при этой патологии отводится рациональной обезболивающей и противовоспалительной терапии, которую следует проводить в период после перенесенной травмы. Наиболее популярным средством для купирования боли в период травмы, а также при ОА являются НПВП [28–30].

Выбор препарата этой группы должен основываться на оценке эффективности, удобства применения (использование один раз в сутки, наличие разных лекарственных форм) и безопасности. Рациональным решением в этой ситуации представляется использование теноксикама (Тексаред).

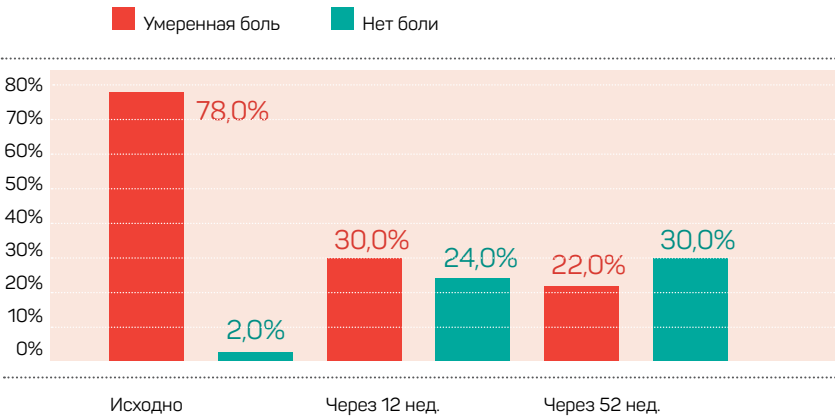


Рис. 2
Анальгетический эффект теноксикама 20 мг в сутки у 2963 пациентов с ОА и РА (наблюдение в течение 52 недель). Адаптировано из [33]

Этот препарат популярен во многих странах мира и активно используется в самых разных клинических ситуациях. Его преимущества: высокая биодоступность — пиковая концентрация действующего вещества достигается через 2 часа после перорального приема, длительное действие, а также способность создавать высокую концентрацию и долго задерживаться в синовиальной среде сустава [31].

Преимущества теноксикама при ревматических заболеваниях показывают Р. Riedemann Р. соавт., которые провели метаанализ 18 исследований продолжительностью от 12 недель до 6 месяцев, где сравнивалась эффективность и безопасность теноксикама, пироксикама, диклофенака и индометацина. Согласно полученным данным, теноксикам превосходил по обезболивающему потенциалу и реже вызывал нежелательные реакции (НР), чем пироксикам; его лечебное действие не отличалось от индометацина и диклофенака, но процент НР был существенно ниже [32]. Хорошей иллюстрацией эффективности теноксикама при ревматических заболеваниях является работа С. Langdon и соавт. Этот препарат был назначен 2963 пациентам с ОА и ревматоидным артритом на срок 12 недель. Применение теноксикама позволило купировать суставную боль у большей части пациентов (рис. 2). Важно отметить, что 60% больных продолжали прием теноксикама более 3 месяцев, а 31% принимали его свыше 12 месяцев [33]. Теноксикам хорошо зарекомендовал себя при лечении острых травм. Так, Т. Jakobsen и соавт. [34] оценили эффект этого препарата, пироксикама и плацебо у 212 спортсменов с травматическим повреждением околосуставных мягких тканей: мышц, сухожилий, области энтезисов. Через 10 дней применения теноксикама 20 мг

в сутки было отмечено достоверное улучшение в отношении боли и воспаления, вызванных посттравматическим тендинитом, в сравнении с плацебо.

Теноксикам эффективен для обезболивания в хирургической практике. Так, имеется большое число исследований, демонстрирующих успешный контроль боли при использовании теноксикама после стоматологических операций [35–37].

Теноксикам также хорошо помогает в ортопедической хирургии [38]. Работа К. De Decker и соавт. [39] показала эффективность в/в и в/м введения теноксикама 40 мг в спинальной хирургии на фоне общей анестезии (n=60). В сравнении с плацебо теноксикам демонстрировал достоверно большее снижение боли в покое и при движении, а также опиоид-сберегающее действие (примерно 40%). К. Eggers и соавт. [40] использовали теноксикам в/в и в/м в периоперационном периоде, а затем 8 дней после операции у 101 пациента, перенесшего ТЭКС. В сравнении с плацебо применение теноксикама позволило достоверно снизить потребность в дополнительном опиоидном анальгетике (дигидрокодеин) в послеоперационном периоде. Существенное улучшение послеоперационного обезболивания на фоне парентерального применения теноксикама показали Е. Vandermeulen и соавт. [41], применявшие этот препарат у 256 больных, перенесших ортопедические и абдоминальные вмешательства.

Следует отметить хороший профиль безопасности теноксикама в хирургической практике. Этот вопрос изучался А. Merry и соавт. [42], которые оценили число НР при использовании этого препарата (n=750) и плацебо (n=251) в периоперационном периоде. Не было выявлено различия в общем

числе осложнений и серьезных послеоперационных НР: их число составило 33 и 38% (p=0,15), 3,9 и 2,0% (p=0,11) соответственно.

Также имеется обширный материал, свидетельствующий об эффективности внутрисуставного введения теноксикама для усиления комплексного обезболивания при ортопедических операциях [43–46] и лечения патологии суставов и околосуставных мягких тканей [47–50].

Таким образом, препарат теноксикам (Тексаред) может рекомендоваться для использования при лечении ПТОА как в период непосредственно после травмы или оперативного вмешательства, так и для контроля боли и воспаления при развитии патологии сустава.

Литература

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 446 с.
2. Jiménez G., Cobo-Molinos J., Antich C., López-Ruiz E. Osteoarthritis: Trauma vs Disease // Adv. Exp. Med. Biol. 2018. 1059:63-83. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_3.
3. Lieberthal J., Sambamurthy N., Scanzello C.R. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2015 Nov. 23(11):1825-1834. doi: 10.1016/j.joca.2015.08.015.
4. Englund M., Guermazi A., Gale D. et al. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons // N. Engl. J. Med. 2008 Sep 11. 359(11):1108-1115. doi: 10.1056/NEJMoa0800777.
5. Thomas A.C., Hubbard-Turner T., Wikstrom E.A., Palmieri-Smith R.M. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis // J. Athl. Train. 2017 Jun 2. 52(6):491-496. doi: 10.4085/1062-6050-51.5.08. Epub. 2016 May 4.
6. Carbone A., Rodeo S. Review of current understanding of post-traumatic osteoarthritis resulting from sports injuries // J. Orthop. Res. 2017 Mar. 35(3):397-405. doi: 10.1002/jor.23341. Epub. 2016 Jul 22.
7. Schenker M.L., Mauck R.L., Ahn J., Mehta S. Pathogenesis and prevention of posttraumatic osteoarthritis after intra-articular fracture // J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2014 Jan. 22(1):20-28. doi: 10.5435/JAAOS-22-01-20.
8. Kujala U.M., Kettunen J., Paananen H. et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters

- // Arthritis Rheum. 1995 Apr. 38(4):539-546.
9. Salzmänn G.M., Preiss S., Zenobi-Wong M. Osteoarthritis in Football // Cartilage. 2017 Apr. 8(2):162-172. doi: 10.1177/1947603516648186. Epub. 2016 Jul 8.
10. Tscholl P.M., Vaso M., Weber A., Dvorak J. High prevalence of medication use in professional football tournaments including the World Cups between 2002 and 2014: a narrative review with a focus on NSAIDs // Br. J. Sports Med. 2015 May. 49(9):580-582. doi: 10.1136/bjsports-2015-094784.
11. Spahn G., Grosser V., Schiltenswolf M. et al. Football as risk factor for a non-injury-related knee osteoarthritis - results from a systematic review and metaanalysis // Sportverletz Sportschaden. 2015 Mar. 29(1):27-39. doi: 10.1055/s-0034-1385731. Epub. 2015 Mar 23.
12. Showery J.E., Kusnezov N.A., Dunn J.C. et al. The Rising Incidence of Degenerative and Posttraumatic Osteoarthritis of the Knee in the United States Military // J. Arthroplasty. 2016 Oct. 31(10):2108-2114. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.026. Epub. 2016 Mar 21.
13. Zhong D., Zhang M., Yu J., Luo Z.P. Local Tensile Stress in the Development of Posttraumatic Osteoarthritis // Biomed. Res. Int. 2018 Nov 4. 2018:4210353. doi: 10.1155/2018/4210353. eCollection 2018.
14. Tochigi Y., Buckwalter J.A., Martin J.A. et al. Distribution and progression of chondrocyte damage in a whole-organ model of human ankle intra-articular fracture // J. Bone Joint Surg. Am. 2011. 93(6):533-539.
15. D'Lima D.D., Hashimoto S., Chen P.C., Colwell C.W. Jr, Lotz M.K. Human chondrocyte apoptosis in response to mechanical injury // Osteoarthritis Cartilage. 2001. 9(8):712-719.
16. Bedi A., Kelly N.H., Baad M. et al. Dynamic contact mechanics of the medial meniscus as a function of radial tear, repair, and partial meniscectomy // J. Bone Joint Surg. Am. 2010. 92(6):1398-1408.
17. McKinley T.O., Tochigi Y., Rudert M.J., Brown T.D. The effect of incongruity and instability on contact stress directional gradients in human cadaveric ankles // Osteoarthritis Cartilage. 2008. 16(11):1363-1369.
18. Eagle S., Potter H.G., Koff M.F. Morphologic and quantitative magnetic resonance imaging of knee articular cartilage for the assessment of post-traumatic osteoarthritis // J. Orthop. Res. 2017 Mar. 35(3):412-423. doi: 10.1002/jor.23345. Epub. 2016 Jun 28.
19. Frobell R.B., Lohmander L.S., Roos H.P. Acute rotational trauma to the knee: poor agreement between clinical assessment and magnetic resonance imaging findings // Scand. J. Med. Sci Sports. 2007. 17:109-114.
20. Petersen K.K., Siebuhr A.S., Graven-

- Nielsen T. et al. Sensitization and Serological Biomarkers in Knee Osteoarthritis Patients with Different Degrees of Synovitis // Clin. J. Pain. 2016 Oct. 32(10):841-848. doi: 10.1097/AJP.0000000000000334.
21. Harris K.P., Driban J.B., Sitler M.R. et al. Tibiofemoral Osteoarthritis after Surgical or Nonsurgical Treatment of Anterior Cruciate Ligament Rupture: A Systematic Review // J. Athl. Train. 2017 Jun 2. 52(6):507-517. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.89. Epub. 2015 Jun 26.
22. Wasserstein D., Henry P., Paterson J.M. et al. Risk of total knee arthroplasty after operatively treated tibial plateau fracture: a matched-population-based cohort study // J. Bone Joint Surg. Am. 2014 Jan 15. 96(2):144-150. doi: 10.2106/JBJS.L.01691.
23. Aurich M., Koenig V., Hofmann G. Comminuted intraarticular fractures of the tibial plateau lead to posttraumatic osteoarthritis of the knee: Current treatment review // Asian J. Surg. 2018 Mar. 41(2):99-105. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.11.011. Epub. 2017 Jan 26.
24. Lizaur-Utrilla A., Collados-Maestre I., Miralles-Muñoz F.A., Lopez-Prats F.A. Total Knee Arthroplasty for Osteoarthritis Secondary to Fracture of the Tibial Plateau. A Prospective Matched Cohort Study // J. Arthroplasty. 2015 Aug. 30(8):1328-1332. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.032. Epub. 2015 Feb 28.
25. Stibolt R.D. Jr, Patel H.A., Huntley S.R. et al. Total hip arthroplasty for posttraumatic osteoarthritis following acetabular fracture: A systematic review of characteristics, outcomes, and complications // Chin. J. Traumatol. 2018 Jun. 21(3):176-181. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.004. Epub. 2018 Apr 26.
26. Schmal H., Marintchev I., Salzmann G.M. Current status of anti-inflammatory therapy for posttraumatic osteoarthritis // Acta Orthop. Belg. 2016 Sep. 82(3):427-439.
27. Mouzopoulos G., Kanakaris N.K., Mokawem M. et al. The management of post-traumatic osteoarthritis // Minerva Med. 2011 Feb. 102(1):41-58.
28. Lisowska B., Kosson D., Domaracka K. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair // Drug. Des. Devel. Ther. 2018 Jun 21. 12:1809-1814. doi: 10.2147/DDDT.S164565. eCollection 2018.
29. Cho H., Walker A., Williams J., Hasty K.A. Study of osteoarthritis treatment with anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase-2 inhibitor and steroids // Biomed. Res. Int. 2015. 2015:595273. doi: 10.1155/2015/595273. Epub. 2015 Apr 27.
30. Boudreault J., Desmeules F., Roy J.S. et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis // J. Rehabil. Med. 2014 Apr. 46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800.
31. Каратеев А.Е. Теноксикам // Клиническая фармакология и терапия. 2017. 26(5):44-50.
32. Riedemann P.J., Bersinic S., Cuddy L.J. et al. A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a meta-analysis // J. Rheumatol. 1993 Dec. 20(12):2095-2103.
33. Langdon C.G., Moran D.G., Jamieson V. et al. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteo-arthritis and rheumatoid arthritis in general practice // J. Int. Med. Res. 1990 Nov-Dec. 18(6):489-496.
34. Jakobsen T.J., Petersen L., Christiansen S. et al. Should athletic injuries be treated with non-steroidal anti-rheumatic agents (NSAID)? Tenoxicam, piroxicam and placebo in the treatment of acute stress-induced injuries // Ugeskr. Laeger. 1991 Jul 8. 153(28):2003-2005.
35. Roelofse J.A., Van der Bijl P., Joubert J.J. Analgesic and anti-inflammatory efficacy of tenoxicam and diclofenac sodium after third molar surgery // Anesth. Prog. 1996 Fall. 43(4):103-107.
36. Çebi A.T., Kasapoğlu M.B., Eren S., Kasapoğlu Ç. Comparison of the effects of diclofenac potassium and tenoxicam on postoperative pain, swelling, and trismus following third molar surgery // Turk. J. Med. Sci. 2018 Apr 30. 48(2):271-278.
37. Kaplan V., Eroğlu C.N. Comparison of the Effects of Daily Single-Dose Use of Flurbiprofen, Diclofenac Sodium, and Tenoxicam on Postoperative Pain, Swelling, and Trismus: A Randomized Double-Blind Study // J. Oral Maxillofac. Surg. 2016 Oct. 74(10):1946.e1-e6.
38. Blake D.W., Bjorksten A.R., Libreri F.C. Oral tenoxicam for peripheral orthopaedic surgery: a pharmacokinetic study // Anaesth. Intensive Care. 1997 Apr. 25(2):142-146.
39. De Decker K., Vercauteren M., Hoffmann V. et al. Piroxicam versus tenoxicam in spine surgery: a placebo controlled study // Acta Anaesthesiol. Belg. 2001. 52(3):265-269.
40. Eggers K.A., Jenkins B.J., Power I. Effect of oral and i.v. tenoxicam in postoperative pain after total knee replacement // Br. J. Anaesth. 1999 Dec. 83(6):876-881.
41. Vandermeulen E.P., Van Aken H., Scholtes J.L. et al. Intravenous administration of tenoxicam 40 mg for post-operative analgesia: a double-blind, placebo-controlled multicentre study // Eur. J. Anaesthesiol. 1997 May. 14(3):250-257.
42. Merry A.F., Webster C.S., Holland R.L. et al. Clinical tolerability of perioperative tenoxicam in 1001 patients — a prospective, controlled, double-blind, multi-centre study // Pain. 2004 Oct. 111(3):313-322.
43. Cook T.M., Tuckey J.P., Nolan J.P. Intra-articular tenoxicam and postoperative pain // Acta Anaesthesiol. Scand. 1997

Sep. 41(8):1088.

44. Jawish R., Najdi H., Abi Safi C., Chameseddine A. The effect of intra-articular Tenoxicam on knee effusion after arthroscopy // Int. Orthop. 2015 Jul. 39(7):1423-1426. doi: 10.1007/s00264-014-2640-3. Epub. 2015 Jan 6.
45. Sanel S., Arpaz O., Unay K. et al. Comparison of intra-articular bupivacaine-morphine with bupivacaine-tenoxicam combinations on post-operative analgesia in patients with arthroscopic meniscectomy: a prospective, randomised study // Int. Orthop. 2016 Mar. 40(3):601-605.
46. Talu G.K., Özyalçın S., Koltka K. et al. Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2002 Nov. 10(6):355-360. Epub. 2002 Aug 7.
47. Unlu Z., Ay K., Tuzun C. Comparison of intra-articular tenoxicam and oral tenoxicam for pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee // Clin. Rheumatol. 2006 Feb. 25(1):54-61. Epub. 2005 Oct 15.
48. Erbas M., Simsek T., Kiraz H.A. et al. Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis // Braz. J. Anesthesiol. 2015 Sep-Oct. 65(5):333-337. doi: 10.1016/j.bjane.2013.12.003. Epub. 2014 Feb 6.
49. Çift H., Özkan F.Ü., Tolu S. et al. Comparison of subacromial tenoxicam and steroid injections in the treatment of impingement syndrome // Eklem Hastalik Cerrahisi. 2015. 26(1):16-20. doi: 10.5606/ehc.2015.05.
50. Guner S., Onder H., Guner S.I. et al. Effectiveness of local tenoxicam versus corticosteroid injection for plantar fasciitis treatment // Orthopedics. 2013 Oct 1. 36(10):e1322-e1326. doi: 10.3928/01477447-20130920-27.



ОРГАНИЗАТОРЫ

Ассоциация ревмоортопедов

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

Ассоциация травматологов-ортопедов России

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова

Российский университет дружбы народов



III МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ РЕВМООРТОПЕДОВ

Москва, 20-21/09/2019



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Клеточная дифференцировка. От MSC к хондроциту или остеобласту. Факторы роста, основы клеточной пролиферации. Физиология и гомеостаз сустава, условия для успешной регенерации. Ангиогенез в процессе регенерации тканей. Источники MSC. Получение и культивирование мезенхимальных клеток.
- PRP, BMAC, SVF
- Использование коллагеновых матриц. Роль менисков и связочного аппарата в прогрессировании повреждений суставного хряща коленного сустава. Крупные суставы - как не допустить эндопротезирование? Хондральные повреждения таранной кости. Пателлофemorальный сустав. Субхондральная кость: значение для нормальной функции, роль в лечении ОА. Субхондральный отёк костного мозга. Что? Когда? Нужно ли лечить? Стимуляция костного мозга. Биофизическая стимуляция и магнитное поле. Ударно-волновая терапия, какие физические методы мы можем использовать
- Ревматологические больные в практике ортопеда, как не пропустить системное воспаление. Пациенты с РА и ОА, есть ли разница в хирургическом подходе? Больные с РЗ, предоперационная подготовка, анестезиологические особенности. Чего стоит бояться. Качество жизни и результаты хирургического лечения больных с РЗ. Чего мы можем добиться? Ревматоидный артрит: особенности заболевания и хирургическое лечение. Ювенильный ревматоидный артрит: особенности заболевания и хирургическое лечение. Системная красная волчанка: особенности заболевания и хирургическое лечение. Анкилозирующий спондилит: особенности заболевания и хирургическое лечение. Псориазический артрит: особенности заболевания и хирургическое лечение. Микрористаллические артриты: дифференциальная диагностика, возможности консервативного и хирургического лечения.
- Хирургия крупных суставов при ревматических заболеваниях. Хирургия ревматоидной кисти и лучезапястного сустава. Передний отдел стопы, когда можно выполнять суставсберегающие операции?

ОРГКОМИТЕТ



+7 (968) 926-66-44
naryshkin.evgeniy@gmail.com

2019.RHEUMO.SURGERY



КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР

Eventarium

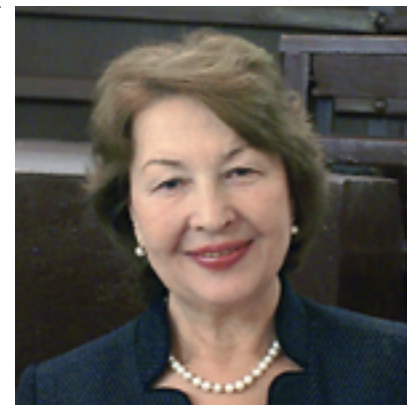
+7 (926) 965-25-05
mail@eventarium.pro

СПОНДИЛОАРТРОЗ (СПОНДИЛООСТЕОАРТРИТ) КАК ПРИЧИНА БОЛИ В СПИНЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Хроническая боль в спине, ассоциированная со спондилоартрозом, представляет собой актуальную проблему здравоохранения; диагностика и лечение этого заболевания — серьезное социально-экономическое бремя. Понимание анатомических, патофизиологических процессов и клинических признаков заболевания необходимо для успешного лечения с использованием в том числе медленнодействующих препаратов, обладающих хондропротективными свойствами

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенная форма артрита, основная причина инвалидности и снижения качества жизни во всем мире [1]. Распространенность ОА с локализацией в суставах позвоночника составляет от 40 до 85%, широкий диапазон частоты встречаемости обусловлен различиями в представлениях о болезни, распределении по возрасту и другим демографическим факторам [2, 3]. В зарубежной литературе дегенеративное поражение позвоночника классифицируется как ОА при наличии сужения междискового пространства, сопровождающегося формированием остеофитов тел позвонков. Отдельно выделяют поражение фасеточного сустава, который анатомически является синовиальным суставом (наличие суставной капсулы, гиалинового хряща и синовиальной жидкости), патологические процессы в нем протекают по однотипному сценарию с периферическими суставами.

В последнее время появляется все больше научных фактов, обобщающих процессы, протекающие в межпозвонковом диске (МПД) и фасеточных суставах. Данные сравнительной анатомии позволили рассматривать МПД как суставной хрящ, а замыкательные пластины тел позвонков, покрытые гиалиновым хрящом, уподобляют суставным поверхностям [4, 5]. Большинство анатомических структур позвоночника могут выступать источником боли — межпозвонковые диски, фасеточные и крестцово-подвздошные суставы, нервные корешки. Наиболее частой причиной болей в спине с потерей трудоспособности является группа заболеваний, ассоциированная с дегенеративным поражением позвоночника. Известно, что дегенеративные процессы в МПД и фасеточных суставах представляют собой комплекс молекулярных, клеточных, структурных и функциональных изменений, возникающих под влиянием генетических



**Шостак
Надежда
Александровна**

д. м. н., профессор, заслуженный врач России, кафедра факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова



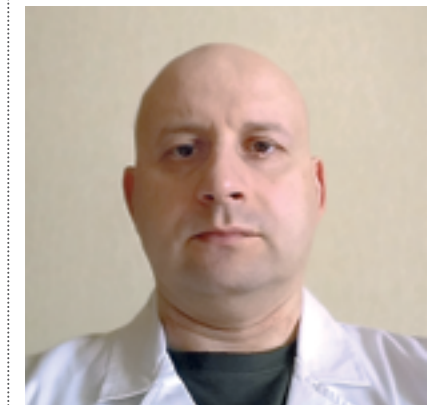
**Правдюк
Наталья
Григорьевна**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова



**Новикова
Анна
Владимировна**

ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова



**Абельдяев
Дмитрий
Витальевич**

к. м. н., научный сотрудник кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

и средовых факторов, исход которых — болевой синдром в спине [5]. Дискогенному характеру болевого синдрома зачастую отводится ведущее место в структуре причин боли в спине. Однако у 10–15% пациентов среднего возраста с хронической болью в нижней части спины причиной недуга становится поражение фасеточных суставов [6]. Дегенеративное поражение позвонково-двигательного сегмента (ПДС) проходит в три этапа (см. табл.) [7]. Фасеточные суставы и периартикулярные ткани играют важную роль в формировании хронических болевых синдромов в спине. Клинико-инструментальные признаки ОА фасеточных суставов обнаруживаются у 50% взрослых после 30 лет и у 100% пациентов старше 60 лет с болью в спине, что подтверждает

ведущий вклад ОА фасеточных суставов в структуру боли в спине у лиц пожилого возраста [4]. Факторами риска развития ОА на уровне поясничного отдела позвоночника являются: возраст, пол, сегмент позвоночника L4-L5, сагиттальная ориентация фасеток, ассоциация с поражением МПД. Установлено, что параллельно со снижением высоты МПД происходят инклинация суставных отростков позвонков, уменьшение и деформация площади межпозвонковых отверстий с развитием дегенерации хряща, реактивного синовита и краевых остеофитов. В целом ОА характеризуется потерей суставного хряща, центральным и краевым образованием новой костной ткани. Однако доказано, что ОА фасеточного сустава может развиваться в отсутствии дегенерации МПД. Возраст,

индекс массы тела, женский пол коррелируют с изолированным поражением фасеточного сустава [8]. Болевой синдром может быть обусловлен реактивным синовитом, механической блокадой сустава синовиальной оболочкой, формированием синовиальных кист, динамической, статической компрессией корешка дегенеративно-измененным суставом. Богатая иннервация, включающая вегетосоматические связи, обуславливает наличие местных и отраженных болей. Важный механизм боли при ОА — развитие асептического воспаления с формированием «цитокинового каскада». Другой механизм, участвующий в формировании болевого синдрома, связан с раздражением нервных окончаний — ноцицепторов, локализованных в капсулах дуго-

Таблица
Этапы дегенеративного поражения
позвонково-двигательного сегмента (ПДС)

Типы поражения	Анатомические компоненты	Варианты поражения
А	Пульпозное ядро	Изменение структуры МПД, границы между пульпозным ядром (ПЯ) и фиброзным кольцом (ФК), интенсивности сигнала, высоты МПД (при МРТ)
	Фиброзное кольцо	Трещины ФК — циркулярные (деламинирующие), радиальные, краевые (периферические)
В	Пульпозное ядро + фиброзное кольцо	Грыжа (пролапс) диска может иметь форму протрузии или эктрузии. Протрузия — смещение ткани диска на широком основании. При эктрузии основание, на котором фиксирован смещенный дисковый материал, тоньше, чем любая из его частей. Утрату связи смещенного материала с диском определяют как секвестрацию
	Замыкательные пластины (ЗП)	Дефект ЗП <25%, до 50%, тотальное поражение + формирование грыжи Шморля
	Тела позвонков	Изменения по типу Modic (1, 2, 3)
Сегментарная нестабильность ПДС + формирование остеофитов (спондилез) Дегенеративный спондилолистез		
С	Фасеточные суставы	Остеоартрит фасеточных суставов
	Желтая связка	Гипертрофия желтой связки
	Стеноз позвоночного канала	Центральный / фораминальный



Рис. 1
Локализация болевого синдрома при ОА фасеточных суставов (оранжевый цвет — вид спереди, зеленый цвет — вид сзади)

отростчатых суставов и компонентах ПДС в ответ на патологические изменения в них. При первичном ОА фасеточных суставов боль локализуется преимущественно в нижней части спины с иррадиацией в ногу до колена, тогда как формирование синовиальных кист и остеофитов приводит к появлению радикулопатии и фораминального стеноза [4]. «Псевдорадикалярная» боль при ОА, как правило, распространяется в области ягодиц и вертела (от уровня L4 и L5), паха и бедер (от L2 до L5), заканчиваясь выше колена (рис. 1); возможно присоединение хромоты [4]. Боль провоцируется нагрузкой, разгибанием или вращательными движениями туловища, пребыванием в положении стоя или сидя, усиливается по утрам, в покое (характерна утренняя скованность и/или тугоподвижность в пояснице (5–10 мин) — признаки, отражающие воспалительный компонент

ОА) и после нагрузок (обусловлено нестабильностью пораженного ПДС). Дифференциально-диагностический ряд включает истинную радикулопатию, остеоартрит тазобедренного сустава, трохантерит, поражение крестцово-подвздошных сочленений. Сочетание ОА позвоночника с поражением периферических суставов (кистей, стоп, нижних конечностей) носит название «болезнь Келлгрена». Основа данной патологии — генерализованная хондропатия. Генетическая предрасположенность этого заболевания подтверждена ассоциацией полиморфизма гена COL1A1 с развитием ОА позвоночника, коксартроза и остеоартроза суставов кистей. Клиническая картина болезни Келлгрена: начало болезни в более молодом возрасте (до 40–50 лет), преобладание женского пола, поражение суставов не менее 4 различных групп (кисти, коленные, тазобедренные, суставы шейного и поясничного отделов по-

звоночника, стопы), дископатия — дегенеративная болезнь диска; множественная тендопатия и тендиниты — поражения сухожилий мышц ротаторной манжеты плеча, эпикондилит, трохантерит, стилоидит, тендинит ахиллова сухожилия, продольное или поперечное уплотнение свода стопы (плоскостопие). При спондилоартрозе выявляют сглаженность поясничного лордоза, сколиоз в грудном и поясничном отделах, боль при проведении пробы Кемпа, болезненность при пальпации в проекции «проблемного» фасеточного сустава, напряжение паравертебральных мышц и квадратной мышцы спины на «заинтересованной стороне», дискомфорт и ограничение объема движений при наклонах назад. В настоящее время ни одному из используемых методов визуализации (рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), однофотонная эмиссионная КТ) не отдается предпочтение в диагностике ОА фасеточных суставов из-за низкой корреляции выявленных инструментальных признаков с симптомами заболевания [9]. общепризнанный стандарт для подтверждения связи болевого синдрома с патологией фасеточных суставов — исчезновение (или значительное уменьшение) боли через несколько минут после проведения блокады медиальной ветви задней первичной ветви спинномозгового нерва под визуальным контролем. Но диагностические блокады медиальной ветви не являются широко используемым методом в рутинной клинической практике. Лечение болевого синдрома при ОА фасеточных суставов начинается с назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако в связи с многокомпонентностью механизмов болевого синдрома актуально использование комплексного под-

Фармакологическая группа корректоров метаболизма хрящевой и костной ткани (симптом-модифицирующие препараты замедленного действия) на основе хондроитина сульфата обладает хондропротективными и хондростимулирующими свойствами

хода к терапии с назначением миорелаксантов, симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия, периартикулярного и интраартикулярного введения анестетика и глюкокортикостероидов, физиотерапии; рекомендованы снижение веса, обучение больного двигательному стереотипу, лечебная физкультура. Фармакологическая группа корректоров метаболизма хрящевой и костной ткани (симптом-модифицирующие препараты замедленного действия) на основе хондроитина сульфата (ХС) обладает хондропротективными и хондростимулирующими свойствами. ХС является сульфатированным гликозаминогликаном, который состоит из повторяющихся дисахаридных единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина, способствующих гидратации хряща и его сопротивлению к механическому сжатию [10]. ХС активирует синтез хондроцитами трансфор-

мирующего фактора роста, коллагена, протеогликанов и тканевого ингибитора металлопротеиназ; ингибирует интерлейкин-1, простагландин E2, металлопротеиназы (коллагеназы, стромелизин), фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-6, γ-интерферон; способствует синтезу гиалуроновой кислоты хондроцитами; влияет на состав синовиальной жидкости, стимулируя включение гликозамина во фракции гиалуроновой кислоты, что повышает вязкость синовиальной жидкости, а также влияет на костный метаболизм, способствуя сохранению костного запаса кальция, стимулируя остеосинтез и регенерацию кости при ее повреждениях. Один из современных представителей этой группы — препарат Структур, имеющий низкую молекулярную массу, высокую биодоступность по отношению к хрящу, что подтверждено исследованиями in vivo и ex vivo.

В многочисленных российских и зарубежных исследованиях доказано как симптом-модифицирующее, так и структурно-модифицирующее действие Структума у пациентов с остеоартритом

В многочисленных российских и зарубежных исследованиях доказано как симптом-модифицирующее (купирование боли, улучшение подвижности в суставах), так и структурно-модифицирующее (снижение скорости сужения суставной щели) действие Структума у пациентов с ОА [11–13].

На кафедре факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова РНИМУ им. Н. И. Пирогова проведено исследование с целью оценки эффективности и безопасности препарата Структум в неврологической практике при лечении спондилоартроза, осложненного болевым синдромом, у пациентов в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст — 51,4 года). Структум назначался внутрь по 1,0 г в сутки — по 500 мг два раза в день в течение 6 месяцев (24 недели). Структум в суточной дозе 1000 мг при длительном применении показал хорошую переносимость у 93% пациентов и эффективность у 73,3 % пациентов с болями в спине. Препарат достоверно уменьшил показатели болевого синдрома при ОА фасеточных суставов, улучшил функциональное состояние позвоночника, что сопровождалось восстановлением двигательной и социальной активности пациентов [11]. В рамках открытого рандомизированного

исследования Т. В. Буйловой дана высокая оценка эффективности и безопасности ХС в комплексной терапии хронической вертеброгенной люмбоишалгии. Выраженность клинических проявлений по ВАШ достоверно уменьшилась через 1 месяц терапии, функциональное состояние позвоночника улучшилось на 2-й неделе лечения (по данным компьютерной оптической топографии) [10].

При частых и тяжелых обострениях ОА, неэффективности медикаментозной терапии применяются методы оперативного лечения, среди которых наиболее эффективный и широко используемый во всем мире — радиочастотная денервация (деструкция, абляция) фасеточных суставов.

Хроническая боль в спине, ассоциированная со спондилоартрозом, представляет собой актуальную проблему здравоохранения; диагностика и лечение этого заболевания — серьезное социально-экономическое бремя. Понимание анатомических, патофизиологических процессов и клинических признаков заболевания необходимо для успешного лечения с использованием в том числе медленнодействующих препаратов, обладающих хондропротективным действием.

Литература

1. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., Arnold L.M., Choi H., Deyo R.A. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States // Part II. Arthritis Rheum. 2008. 58(1):26-35.
2. Battie M.C., Videman T., Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences // Spine (Phila Pa 1976). 2004. 29(23):2679-2690.
3. Borenstein D. Does osteoarthritis of the lumbar spine cause chronic low back pain? // Curr. Rheumatol. Rep. 2004. 6(1):14-19.
4. Adam P. Goode, Timothy S. Carey, Joanne M. Jordan. Low Back Pain and Lumbar Spine Osteoarthritis: How Are They Related? // Curr. Rheumatol. Rep. 2013 Feb. 15(2):305.
5. Правдюк Н.Г., Шостак Н.А. Дегенеративное поражение позвоночника, ассоциированное с болью в спине: морфогенетические аспекты // Клиницист. 2017. 11(3-4):17-22.
6. Saravanakumar K., Harvey A. Lumbar zygapophyseal (facet) joint pain // Rev. Pain. 2008. 2(1):8-13.
7. Kushchayev S.V., Glushko T., Jarraya M. et al. ABCs of the degenerative spine // Insights Imaging. 2018. 9(2):253-274.
8. Eubanks J.D., Lee M.J., Cassinelli E., Ahn N.U. Prevalence of lumbar facet arthrosis and its relationship to age, sex, and race: an anatomic study of cadaveric specimens // Spine (Phila Pa 1976). 2007. 32(19):2058-2062.
9. Lateef H., Patel D. What is the role of imaging in acute low back pain? // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2009. 2(2):69-73.
10. Шавловская О.А. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике // Терапевтический архив. 2017. 5:98-104.
11. Schneider H. et al. Symptom-modifying effect of chondroitin sulphate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with Structum // Open. Rheum. Journ. 2012. 6:64-70.
12. Wildi L.M. et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI // Ann. Rheum. Dis. 2011. 70:982-989.
13. Алексеева Л.И., Архангельская Г.С., Давыдова А.Ф., Кармильцева Е.А., Коган К.М., Мазуров В.И., Ребров А.П., Рябичева О.Ф., Шемеровская Т.Г., Якушин С.С. Многоцентровое исследование структума в России // Терапевтический архив. 2003. 75:82-86.
14. Шостак Н.А. Дорсопатии — совершенствование терапевтических возможностей // Трудный пациент. 2006. 4:10.



СТРУКТУМ 500 мг

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

Необходимый компонент базисного лечения остеоартроза

2 капсулы в день



Регистрационное удостоверение
П №013685/01 от 06.07.2007

- Рекомендован EULAR, ESCO и APP при ОА различной локализации^{1,2,3}
- В 72% случаев останавливает, либо в 4,5 раза замедляет дальнейшее прогрессирование ОА⁴
- Нет ограничений у пациентов с сопутствующей патологией (СД, заболевания почек, бронхиальная астма и др.)⁵

Список литературы:

1. EULAR evidence based recommendations: Ann Rheum Dis, 2007; 66: 377-388; Ann Rheum Dis, 2004; 64: 669-681; Ann Rheum Dis, Ann Rheum Dis, 2003; 62: 1145-1155.
2. Клинические рекомендации «Остеоартрит», Приказ № 01-01/ф19 от 02.04.2014 Общероссийской Общественной Организации «Ассоциация ревматологов России».
3. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. Semin Arthritis Rheum. 2014; 44(3): 253-2634.
4. Andre Kahan, ARTHRITIS & RHEUMATISM, Vol. 60, № 2, Feb 2009, pp 524-533.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Структум.

РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ И ПОДДЕРЖАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ

Центральная сенситизация (ЦС) — патофизиологический феномен, связанный с повышением чувствительности нейронов ноцицептивной системы к болевым и неболевым стимулам. Типичные проявления ЦС: гипералгезия, аллодиния, распространенные боли и яркая эмоциональная («невропатическая») окраска болевых ощущений. ЦС лежит в основе развития фибромиалгии, для которой характерна распространенная скелетно-мышечная боль, возникающая спонтанно или при минимальном воздействии. В последние годы ЦС рассматривается как важный элемент формирования синдрома хронической боли у существенной части пациентов с наиболее распространенными ревматическими заболеваниями, такими как остеоартрит и ревматоидный артрит



**Филатова
Екатерина
Сергеевна**

к. м. н., врач-ревматолог,
врач-невролог, научный
сотрудник лаборатории
патофизиологии боли
и полиморфизма
скелетно-мышечных
заболеваний
ФГБНУ НИИР
им. В. А. Насоновой,
Москва

Боль при хронических ревматических заболеваниях (РЗ) имеет комплексный характер [1]. Один из важнейших механизмов ее формирования — центральная сенситизация, которая отражает повышенную активность систем восприятия боли и сниженную активность нисходящих ингибирующих боль путей, что приводит к нарушению эндогенного контроля боли [2, 3]. Нейроматрикс при ЦС находится в гиперактивном состоянии: отмечаются повышенная активность областей центральной нервной системы (ЦНС), вовлеченных в контроль острой боли (insula, передняя часть поясной извилины и префронтальная кора), эмоциональные реакции (лимбическая система) и зоны мозга, не участвующие в контроле острой боли (ядра ствола мозга, дорсолатеральная фронтальная кора). Наличие ЦС подтверждается исследованием характеристик боли, психофизиологическим тестированием реакций на различные стимулы и нейровизуализацией [2, 4, 5, 6]. Долгое время хроническую боль при наиболее распространенных РЗ, таких как ревматоидный артрит (РА) и остеоартрит (ОА), связывали исключительно с воспалительными и дегенеративными изменениями в суставах и окружающих тканях и определяли как периферическую ноцицептивную. Участие ноцицептивной системы рассматривалось лишь в рамках периферической сенситизации — повышении чувствительности болевых рецепторов к воздействию физических факторов и медиаторов боли [3]. Развитие этого феномена связано с воздействием на ноцицептор таких субстанций, как простагландины (ПГ), брадикинин, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор роста нервов (ФРН), которые образуются в процессе иммунного или катаболического воспаления [7–10]. Однако длительная активация ноцицептивных нейронов на фоне хронического воспаления способна

вызывать изменения их функции, существенно меняющие картину боли при РЗ. В частности, стойкое возбуждение нейронов задних рогов спинного мозга, сопровождающееся снижением трансмембранного потенциала, приводит к активации нейроглии и усиленной выработке таких нейротрансмиттеров, как глутамат. Последний воздействует на три подгруппы рецепторов: AMPA, NMDA и связанные с G-белком. В то время как рецептор AMPA отвечает за базовый ответ на патологические раздражители, NMDA усиливает и расширяет болевой ответ. Эти изменения модулируют пластичность ЦНС, что приводит к гипералгезии и аллодинии, которые характеризуют ЦС [11]. При этом хроническая боль при РА и ОА приобретает «невропатическую» окраску, а ряд клинических проявлений начинает соответствовать симптоматике заболевания, для которого ЦС является основным механизмом развития фибромиалгии (ФМ) [6].

Клиническая диагностика ЦС основывается на определении ряда сенсорных феноменов. Это так называемые дескрипторы невропатической боли, для выявления которых были созданы опросники DN4 и Pain DETECT. До 30% больных ОА и 33% больных РА имеют такие дескрипторы [12, 13]. У пациентов с ЦС низкие тепловые и механические пороги в анатомически нелогичных (диффузных) зонах [8]. Повторная болевая стимуляция приводит к длительному сохранению ощущения боли после прекращения стимула. Несколько повторяющихся болевых стимулов одинаковой интенсивности приводят к нарастающему усилению ощущения боли («временная суммация») [14, 15, 16]. Исследования показывают, что поддержание ЦС требует постоянной активации со стороны периферических ноцицепторов [17, 18]. Недавнее иссле-

дование 68 больных ФМ с миофасциальной болью и 56 больных ФМ с региональной болью в суставах показало, что инъекции в триггерные точки и гидроэлектрофорез уменьшают болевые ощущения и увеличивают порог боли в местах, отдаленных от области терапевтического вмешательства [19].

Остеоартрит — распространенное заболевание суставов, которым страдают более 10% населения земного шара [20]. У пациентов с ОА часто возникает хроническая боль, что приводит к значительной инвалидизации и снижению качества жизни. Известно, что интенсивность боли при ОА плохо коррелирует с выраженностью структурных изменений сустава по критериям рентгеновской классификации Келлгрена — Лоуренса [21, 22]. Это позволяет предполагать, что в формировании боли при ОА участвует не только ноцицептивный механизм.

Количественное сенсорное тестирование показало, что пациенты с ОА более чувствительны к болевым стимулам и имеют более низкие пороги механической и термической боли в местах, близких к пораженным суставам, чем здоровые люди [23–27]. Так, был проведен эксперимент, в ходе которого 14 больным ОА и 14 здоровым добровольцам, сопоставимым по возрасту и полу, в переднюю большеберцовую мышцу был введен гипертонический раствор. Пациенты с ОА сообщали об интенсивных болевых ощущениях, распространяющихся до пальцев ног. У здоровых лиц интенсивность боли была ниже, и она распространялась лишь до уровня голеностопного сустава [28]. М. Imamura и соавт. показали широкое распространение болевой чувствительности при ОА в виде гипералгезии под воздействием давления в семи различных дерматомах и гипералгезию в девяти группах мышц нижней конечности [29].

В отличие от ФМ и ОА ревматоидный артрит характеризуется системным воспалением. Несомненно, что боль связана с воспалением, однако это не единственный ее источник. На сегодняшний день существуют данные, говорящие о недостаточном эффекте «стандартной» терапии на боль при РА. В перекрестном анализе 12 090 пациентов с РА уровень боли был почти одинаков и постоянен, несмотря на активную терапию с использованием ингибиторов ФНО-а [30]. I. Rupp и соавт. показали, что у 882 пациентов с РА боль уменьшилась в течение первых 3 лет после постановки диагноза, но впоследствии усилилась. Авторы предположили, что первоначальное уменьшение боли связано с контролем воспаления, в то время как позднее усиление боли было связано с другими патогенетическими механизмами [31]. Несколько работ подтвердили роль ЦС в усилении боли у пациентов с РА. J. Wendler и соавт. [32] продемонстрировали с помощью электроэнцефалографии, что у пациентов с РА в сравнении со здоровыми добровольцами были усилены корковые реакции на повторную стимуляцию, что свидетельствует об изменениях модуляции боли в ЦНС. V. Morris и соавт. показали, что капсаицин вызывает большую площадь гипералгезии у больных РА в сравнении с добровольцами. Эта область усиленной гипералгезии может соответствовать расширению рецепторных полей нейрона спинного мозга, что характерно для ЦС [33].

Используя позитронно-эмиссионную томографию, A. Jones и S. Derbyshire наблюдали, что после теплового стимула региональный мозговой кровоток в дорсолатеральной префронтальной коре и передней поясной извилине был ниже у пациентов с РА в сравнении со здоровыми лицами [34].

P. Schwienhardt и соавт. с помощью функциональной МРТ показали, что интенсивность сигнала в медиальной префронтальной коре у 20 больных РА ассоциировалась с тяжестью депрессии, связанной с болью в суставах [35]. Функциональная МРТ позволяет точно определять области мозга, участвующие в формировании боли у пациентов с РА [36]. Так, болевые сигналы из пораженных суставов кисти активируют таламус, вторичную сенсорную кору, а также лимбическую систему, то есть области мозга, связанные с эмоциональными реакциями [37]. Кроме того, церебральная активность, вызванная болью, модулируется психологическим состоянием [35]. Было показано, что активность медиальной префронтальной коры при пальпации пораженного сустава выше у больных с депрессией. Плохое настроение связывалось с активацией лимбической системы и облегчением нисходящей ноцицептивной передачи [38]. Кроме того, на связь боли и настроения

при РА могут влиять изменения активности кортикальных опиоидных рецепторов [39]. Имеются также данные, демонстрирующие взаимосвязь между воспалением, психосоциальными факторами, периферической и центральной составляющими боли. Исследование 59 женщин с РА показало, что повышение уровня СРБ ассоциировалось со снижением болевого порога в пораженных суставах, но не в отдаленных областях, что свидетельствует о периферической сенситизации [40]. Нарушение сна было напрямую связано со снижением болевых порогов как в пораженных суставах, так и в отдаленных участках, что указывает на центральный механизм связи боли и сомнологических проблем. Недавние исследования на здоровых женщинах [41] и на пациентах с расстройством височно-нижнечелюстного сустава [42] подтверждают эту гипотезу, показывая, что короткий период сна и вынужденные пробуждения

связаны с потерей нисходящей антиноцицептивной активности. Для контроля боли, обусловленной ЦС, используют комбинированную терапию, направленную на уменьшение ноцицептивной афферентации с периферии (устранение источника боли) и воздействующую на ЦНС.

Для подавления периферической афферентации применяют лекарства с противовоспалительным действием, среди которых основным место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Среди них, в свете проблемы комплексного воздействия на хроническую боль, особое внимание привлекает эторикоксиб (Аркоксия®).

Это высокоселективный ЦОГ-2 ингибитор, обладающий значительным анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, высокой биодоступностью и длительным 24-часовым действием. Важное свойство эторикоксиба проявляется в том, что после всасывания примерно 8% действующего вещества в плазме не связывается с альбумином и остается в свободном состоянии [43]. У других НПВП свободная фракция не превышает 1–2%. Свободная фракция эторикоксиба способна проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать влияние на центральные механизмы боли [44].

Эторикоксиб показал себя как весьма действенное средство для длительного лечения ОА и РА. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) A. Matsumoto и соавт. [44] эторикоксиб 90 мг сравнивался с напроксеном 1000 мг в течение 2 лет. Эторикоксиб демонстрировал лучший эффект, чем напроксен: в среднем число болезненных суставов снизилось на 8,9 и 6,9, припухших — на 4,6 и 2,6, глобальная оценка активности болезни — на 24,2 и 20,4 балла. При этом эторикоксиб су-

Свободная фракция эторикоксиба способна проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать влияние на центральные механизмы боли. Эторикоксиб показал себя как весьма действенное средство для длительного лечения остеоартрита и ревматоидного артрита

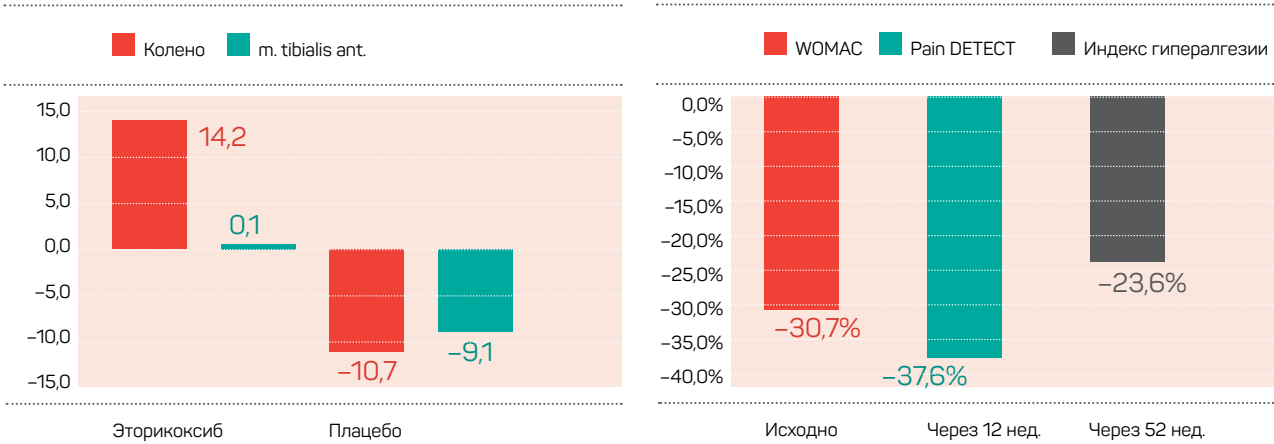


Рис. 1
Динамика порога боли (PPT, кПа). Изменение порога боли на фоне приема эторикоксида 60 мг и плацебо у 37 больных ОА в течение 4 недель. Адаптировано из работы L. Arendt-Nielsen и соавт.

Рис. 2
Динамика показателей (% от исходного уровня). Влияние 2-недельного приема эторикоксида 60 мг на боль и проявления ЦС при ОА. Адаптировано из работы P. Moss и соавт.

При наличии ЦС даже самая современная терапия далеко не всегда обеспечивает значительное улучшение. Поэтому необходимо тщательно обследовать пациентов с хроническими РЗ на предмет наличия признаков ЦС и при ее выявлении назначать специфическую терапию. Это позволит эффективнее контролировать боль и улучшить качество жизни пациентов

щественно реже вызывал побочные эффекты. В двух 12-недельных РКИ (n=1076) эторикоксиб при лечении ОА в минимальной дозе (30 мг) демонстрировал лучший лечебный потенциал, чем плацебо, и не уступал максимальной дозе ибупрофена (2400 мг) [45, 46]. Большой интерес представляет работа J. Reginster и соавт. [47], демонстрирующая 2,5-летнее РКИ, где эторикоксиб 60 мг сравнивался с напроксеном 1000 мг у 997 больных ОА. В течение этого времени эторикоксиб успешно контролировал боль (WOMAC): если исходно среднее значение составляло 67 и 67, то через 12 месяцев — 29 и 28, а через 2,5 года — 33 и 34. Однако наиболее важными с точки зрения «центрального» действия эторикоксиба на боль представляются следующие две работы. L. Arendt-Nielsen и соавт. [48] сравнили эффект эторикоксиба 60 мг и плацебо у 37 больных ОА. Через 28 дней выраженность болевых ощущений достоверно больше снизилась в группе эторикоксиба, чем плацебо. При этом, в отличие от плацебо, в группе эторикоксиба

было зафиксировано достоверное повышение болевого порога, указывающее на снижение ЦС (рис. 1). В РКИ P. Moss [49] 80 больных ОА в течение 14 дней получали эторикоксиб 60 мг и плацебо. Помимо интенсивности боли, оценивались такие показатели «центрального» действия эторикоксиба, как динамика индекса гипералгезии и индекса PainDETECT. В отличие от плацебо эти параметры достоверно снизились при использовании эторикоксиба (рис. 2). Исследования L. Arendt-Nielsen и P. Moss подтверждают, что эторикоксиб (Аркоксия®) обладает значимым действием на центральные механизмы формирования хронической боли при ревматических заболеваниях. С другой стороны, имеются доказательства эффективности антидепрессантов и антиконвульсантов — препаратов, непосредственно влияющих на центральную составляющую хронической боли при РА и ОА. Так, в 13-недельном РКИ (n=231) A. Chappell и соавт. показали достоверную эффективность дулоксетина по сравнению с плацебо в отношении боли и улучшения функции при ОА [50]. S. Ohtori и соавт. в ходе РКИ сравнили монотерапию НПВП и комбинацию НПВП и прегабалина у 80 больных ОА. Через 4 недели уменьшение боли оказалось достоверно более значимым в группе комбинированной терапии [51]. Аналогичные данные были получены в нашем 6-недельном открытом исследовании, в ходе которого 60 пациенток с ОА, имеющих признаки ЦС, получали монотерапию НПВП или НПВП в комбинации с прегабалином. Проведенный анализ показал более быстрый и значимый обезболивающий эффект, а также улучшение функционального и эмоционального состояния на фоне комбинированной терапии [52].

Приведенные факты свидетельствуют о существенной роли ЦС в развитии хронической боли при РЗ. При наличии ЦС даже самая современная терапия с использованием генно-инженерных биологических препаратов далеко не всегда обеспечивает значительное улучшение. Поэтому необходимо тщательно обследовать пациентов с хроническими РЗ на предмет наличия признаков ЦС и при ее выявлении назначать специфическую терапию. Это позволит эффективнее контролировать боль и улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Nijs J., Malfliet A., Ickmans K., Baert I., Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update // Expert Opin Pharmacother. 2014 Aug. 15(12):1671-1683. doi: 10.1517/14656566.2014.925446.
2. Staud R., Craggs J.G., Robinson M.E., Perlstein W.M., Price D.D. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain // Pain. 2007. 129:130-142.
3. Woolf C.J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain // Pain. 2011. 152:S2-S15.
4. Mease P.J., Hanna S., Frakes E.P., Altman R.D. Pain mechanisms in osteoarthritis: Understanding the role of central pain and current approaches to its treatment // J. Rheumatol. 2011. 38:1546-1551.
5. Fernández-Carnero J., Fernández-de-Las-Peñas C., de la Llave-Rincón A.I., Ge H.Y., Arendt-Nielsen L. Widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in unilateral epicondylalgia: A blinded, controlled study // Clin. J. Pain. 2009. 25:555-561.
6. Nijs Jo et al. Applying Modern Pain Neuroscience in Clinical Practice: Criteria for the Classification of Central Sensitization // Pain Physician. 2014. 17:447-457.
7. Konttinen Y.T., Tiainen V.M., Gomez-Barrena E., Hukkanen M., Salo J. Innervation of the joint and role of neuropeptides // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. 1069: 149-154.
8. Schaible H.G., Ebersberger A., Von Banchet G.S. Mechanisms of pain in arthritis // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. 966:343-354.
9. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K., Atkuri K.R., Herzenberg L.A., Herzenberg L.A. Nerve growth factor: a key local regulator in the pathogenesis of inflammatory arthritis // Arthritis Rheum. 2011. 63:3243-3252.

10. Khan N.A., Spencer H.J., Abda E., Aggarwal A., Alten R., Ancuta C. et al. Determinants of discordance in patients' and physicians' rating of rheumatoid arthritis disease activity // Arthritis Care Res. 2012. 64(2):206-214.
11. Woolf C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management // Ann. Intern. Med. 2004. 140:441-451.
12. Hochman J.R., French M.R., Birmingham S.L., Hawker G.A. The nerve of osteoarthritis pain // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2010. Vol. 62. P. 1019-1023. DOI: 10.1002/acr.20142.
13. Saqa A., Tejal M., Mario V., Abiola H., Nidhi S. Use of the pain DETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting // J. Pain. Res. 2014. 7:579-588. doi:10.2147/JPR.S69011.
14. Price D.D., Staud R., Robinson M.E., Mauderli A.P., Cannon R., Vierck C.J. Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients // Pain. 2002. 99:49-59.
15. Arendt-Nielsen L., Nielsen J., Petersen-Felix S., Schnider T.W., Zbinden A.M. Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain // Br. J. Anaesth. 1996. 77:625-631.
16. Graven-Nielsen T., Aspegren Kendall S. et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients // Pain. 2000. 85:483-491.
17. Staud R., Nagel S., Robinson M.E., Price D.D. Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Pain. 2009. 145:96-104.
18. Ge H.Y., Nie H., Madeleine P., Danneskiold-Samsoe B., Graven-Nielsen T., Arendt-Nielsen L. Contribution of the local and referred pain from active myofascial trigger points in fibromyalgia syndrome // Pain. 2009. 147:233-240.
19. Affaitati G., Costantini R., Fabrizio A., Lapenna D., Tafuri E., Giamberardino M.A. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients // Eur. J. Pain. 2011. 15:61-69.
20. Алексеева Л.И. Остеоартроз. Российские клинические рекомендации / Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова. М., 2017. С. 240-252.
21. Bedson J., Croft P.R. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature // BMC Musculoskelet Disord. 2008. 9:116-126.
22. Finan P.H., Buenaver L.F., Bounds S.C. et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization // Arthritis Rheum. 2013 Feb. 65(2):363-372.

- doi: 10.1002/art.34646.
23. Wessel J. The reliability and validity of pain threshold measurements in osteoarthritis of the knee // Scand. J. Rheumatol. 1995. 24:238-242.
 24. Farrell M., Gibson S., McMeeken J., Helme R. Pain and hyperalgesia in osteoarthritis of the hands // J. Rheumatol. 2000. 27:441-447.
 25. 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.
 26. Gwilym S.E., Keltner J.R., Warnaby C.E. et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients // Arthritis Rheum. 2009. 61:1226-1234.
 27. Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M.B., Laursen B.S., Madeleine P., Simonsen O.H., Graven-Nielsen T. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis // Pain. 2010. 149:573-581.
 28. Bajaj P., Bajaj P., Graven-Nielsen T., Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study // Pain. 2001. 93:107-114.
 29. Imamura M., Imamura S.T., Kaziya H.H. et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis // Arthritis Rheum. 2008. 59:1424-1431.
 30. Wolfe F., Michaud K. Assessment of pain in rheumatoid arthritis: minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy // J. Rheumatol. 2007. 34:1674-1683.
 31. Rupp I., Boshuizen H.C., Roorda L.D., Dinant H.J., Jacobi C.E., van den Bos G. Course of patient-reported health outcomes in rheumatoid arthritis: comparison of longitudinal and cross-sectional approaches // J. Rheumatol. 2006. 33:228-233.
 32. Wendler J., Hummel T., Reissinger M. et al. Patients with rheumatoid arthritis adapt differently to repetitive painful stimuli compared to healthy controls // J. Clin. Neurosci. 2001. 8:272-277.
 33. Morris V.H., Cruwys S.C., Kidd B.L. Characterisation of capsaicin-induced mechanical hyperalgesia as a marker for altered nociceptive processing in patients with rheumatoid arthritis // Pain. 1997. 71:179-186.
 34. Jones A.K., Derbyshire S.W. Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 1997. 56:601-607.
 35. Schwienhardt P., Kalk N., Wartolowska K., Chessel I., Wordsworth P., Tracey I. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain // Neuroimage. 2008. 40:759-766.
 36. Jones A.K., Huneke N.T., Lloyd. et al. Role of functional brain imaging in understanding rheumatic pain // Curr. Rheumatol. Rep. 2012. 14:557-567.
 37. Hess A. et al. Blockade of TNF-rapidly inhibits pain responses in the central nervous system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. 108:3731-3736.
 38. Robinson M.J. et al. Depression and pain // Front. Biosci. (Landmark Ed.) 2009. 14:5031-5051.
 39. Jones A.K. et al. Endogenous opiate response to pain in rheumatoid arthritis and cortical and subcortical response to pain in normal volunteers using positron emission tomography // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1991. 11:261-266.
 40. Lee Y.C., Chibnik L.B., Lu B., Wasan A.D., Edwards R.R., Fossel A.H., Helfgott S.M., Solomon D.H., Clauw D.J., Karlson E.W. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study // Arthritis Res. Ther. 2009. 11:R160.
 41. Smith M.T., Edwards R.R., McCann U.D., Haythornthwaite J.A. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women // Sleep. 2007. 30:494-505.
 42. Edwards R.R., Grace E., Peterson S., Klick B., Haythornthwaite J.A., Smith M.T. Sleep continuity and architecture: associations with pain-inhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder // Eur. J. Pain. 2009. 13:1043-1047.
 43. Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor // Ann. Pharmacother. 2005. 39(5):854-862.
 44. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. 8(2):10-16.
 45. Matsumoto A., Melian A., Shah A., Curtis S.P. Etoricoxib versus naproxen in patients with rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, comparator-controlled 121-week trial // Curr. Med. Res. Opin. 2007 Sep. 23(9):2259-2268.
 46. Puopolo A., Boice J., Fidelholtz J. et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2007. 15(12):1348-1356.
 47. Wiesenhutter C., Boice J., Ko A. et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Mayo Clin. Proc. 2005. 80(4):470-479.
 48. Reginster J., Malmstrom K., Mehta A. et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients

- with osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2007. 66(7):945-951.
49. Arendt-Nielsen L., Egsgaard L.L., Petersen K.K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis // Pain. 2016 Aug. 157(8):1634-1644.
 50. Moss P., Benson H.A.E., Will R., Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial // Osteoarthritis Cartilage. 2017 Aug 2. pii: S1063-4584(17)31091-9. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009.
 51. Chappell A.S., Ossanna M.J., Liu-Seifert H. et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial // Pain. 2009 Dec. 146(3):253-260. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.024.
 52. Ohtori S., Inoue G., Orita S., Takaso M. et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis // Yonsei Med. J. 2013 Sep. 54(5):1253-1258. doi: 10.3349/ymj.2013.54.5.1253.
 53. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. Исследование эффективности прегабалина в терапии хронической боли у пациентов с остеоартрозом коленных суставов // Терапевтический архив. 2017. 89(12):81-85. DOI:10.17116/terarkh2017891281-85.



В рамках направления:

«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»

XVI научно-практическая конференция ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Тематическая выставочная экспозиция

15-16 апреля 2019 года

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Приглашаем Вас принять участие в работе

XVI Научно-практической конференции

«Проблемы современной ревматологии»

Патронат

Ассоциация ревматологов России
Московский клинический научный центр
Европейский медицинский центр

Организатор

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Цель конференции

Информирование специалистов отрасли о современных достижениях в области ревматологии, результатах научных исследований московских ревматологов, обмен практическим опытом в области клинической ревматологии.

Основные тематические направления конференции

- Вопросы этиологии и патогенеза ревматических заболеваний;
- Эпидемиология ревматических заболеваний в Москве и России;
- Проблемы диагностики и дифференциальной диагностики ревматических заболеваний у детей и взрослых;
- Вопросы лечения ревматологических больных (детей и взрослых);
- Прогнозирование течения ревматических болезней;
- Медицинская и медико-социальная реабилитация ревматологических пациентов;
- Смежные проблемы ревматологии и внутренних болезней.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие руководители и врачи учреждений здравоохранения Москвы, Московской области и других регионов, а также врачи ведомственных систем здравоохранения. Возглавят заседания и выступят с докладами главные специалисты и врачи учреждений Департамента здравоохранения города Москвы, руководители кафедр и медицинских центров, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов современных лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии; средств медицинского назначения, используемых в лечении больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата; аппаратуры и инструментов, используемых в диагностике и лечении ревматических болезней.

Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам

Тел./факс: (495) 797-62-92 (многоканальный),
(499) 750-07-27, 750-07-47

E-mail: info@imfd.ru

Сайт: www.imfd.ru



ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ГАСТРО/ЭНТЕРОПАТИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Прием НПВП может вызывать серьезные осложнения со стороны всех отделов ЖКТ. Главные методы профилактики этой патологии: учет факторов риска, применение более безопасных НПВП и назначение препаратов, снижающих риск эрозивно-язвенных изменений и кровотечений. С этой целью с успехом используется гастроэнтеропротектор ребамипид, который может заживлять и предотвращать появление НПВП-индуцированных эрозий и язв, причем не только верхних отделов ЖКТ, но также тонкой и толстой кишки

На фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов может возникать поражение всех отделов ЖКТ: желудка и двенадцатиперстной кишки (НПВП-гастропатия), тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), толстой кишки (НПВП-колопатия). Нестероидные противовоспалительные препараты — самый популярный в мире класс анальгетиков. Их широко применяют для лечения боли при травмах, для обезболивания в хирургии, в онкологии, при ревматических заболеваниях, головной боли и мигрени, дисменорее [1]. На 2010 год в США 29 млн жителей регулярно принимали НПВП (12,1% всей популяции), причем с 2005 года использование этих лекарств выросло на 40–50% [2]. В Англии каждый год реализуется более 17 млн рецептов на анальгетики, прежде всего НПВП [3]. У нас в стране в 2013 году было продано 103 777 084 упаковок НПВП [1].

К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные нежелательные реакции (НР), среди которых самые частые — поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 4]. Это актуальная медицинская и социальная проблема. Так, современная частота язвенной болезни составляет 0,1–0,2% популяции, причем большинство случаев (особенно в старших возрастных группах) вызвано НПВП и/или низкими дозами аспирина (НДА) [5]. По данным американских ученых, за 2008–2011 годы в США было зафиксировано 133 210 случаев серьезных НР, связанных с НПВП [6]. Прием НПВП повышает опасность ЖКТ-кровотечений более чем в 4 раза: 0,5–1,5 эпизода на 100 пациентов в год. Это осложнение становится причиной гибели людей в 2 раза чаще, чем в популяции [1, 4]. R. Thomsen и соавт. показали, что НПВП-индуцированное ЖКТ-кровотечение заканчивается летальным исходом для каждого десятого, перфорации ЖКТ — для каждого третьего пациента [7, 8].



**Мороз
Елена
Викторовна**

к. м. н., заведующая
гастроэнтерологическим
отделением ФГКУ
ГВКГ им. Н. Н. Бурденко,
Москва

НПВП-ГАСТРОПАТИЯ

Самым известным ЖКТ-осложнением НПВП считается НПВП-гастропатия. Этим термином называют повреждение слизистой оболочки (СО) верхних отделов ЖКТ — желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), которое возникает в хронологической связи с приемом НПВП и характеризуется появлением геморрагий, эрозий и язв. НПВП-гастропатия представляет угрозу, поскольку может вызвать ЖКТ-кровотечение и перфорацию ЖКТ [1, 4, 9].

Механизм развития НПВП-гастропатии определяется неселективным ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и снижением синтеза простагландинов (ПГ), которые отвечают за устойчивость СО ЖКТ, и в определенной степени контактным повреждающим действием НПВП. Снижение резистентности СО приводит к ее повреждению кислотой и пепсином, содержащимися в желудочном соке. Добавочные негативные моменты, связанные с НПВП: уменьшение агрегации тромбоцитов и ухудшение микроциркуляции СО, блокада ферментных систем митохондрий эпителиоцитов и NO-синтазы, ускорение апоптоза, усиление секреции HCl, а также замедление репарации повреждений СО, вызванное блокадой ЦОГ-2. Последний пункт объясняет возможность развития ЖКТ-кровотечений на фоне приема селективных ЦОГ-2 ингибиторов [1, 4].

Роль инфекции *H. pylori* в развитии НПВП-гастропатии неоднозначна. Как известно, *H. pylori* определяется примерно у 50% популяции и является основным этиологическим фактором хронического гастрита и пептической язвы [10]. Роль *H. pylori* в развитии НПВП-гастропатии подтверждают данные J. Huang и соавт., выполнивших метаанализ 16 исследований (n=1625). Было показано, что сочетание *H. pylori* и

НПВП-гастропатия нередко протекает бессимптомно. При проведении эндоскопического исследования выявляются эрозии (часто множественные) или язвы, причем излюбленная локализация данной патологии — антральный отдел желудка

приема НПВП увеличивают риск ЖКТ-кровотечения в 6,13 раза [11]. Это подтверждают C. Sostres и соавт., оценившие причины ЖКТ-кровотечения у 666 больных. В сравнении с контролем инфицированность *H. pylori* и использование НПВП резко повышали вероятность кровотечения: отношение шансов (ОШ) 8,0 (95% ДИ: 5,0–12,8) [12]. В то же время результаты эрадикации *H. pylori* показывают неоднозначные результаты. Этот вопрос изучался в двух метаанализах, выполненных M. Vergara и соавт. (5 РКИ) [13] и C. Tang C. и соавт. (7 РКИ) [14]. Было показано, что эрадикация существенно снижает риск развития НПВП-гастропатии, если проводится до назначения НПВП. Если же эрадикация проводится у лиц с уже имеющейся НПВП-гастропатией, то она не влияет на число рецидивов этой патологии. Отсутствие эффекта эрадикации как метода профилактики рецидивов НПВП-гастропатии было показано в РКИ HELP-NSAID (n=285). Число ре-

цидивов язв в группах больных с НПВП-гастропатией, прошедших и не прошедших эрадикацию, через 6 месяцев не различалось: 44% и 47% соответственно [15]. Согласно положениям Маастрихтского консенсуса 2016 года, эрадикация *H. pylori* уменьшает, но не устраняет полностью риск ЖКТ-осложнений, связанных с НПВП [16]. НПВП-гастропатия нередко протекает бессимптомно. При проведении эндоскопического исследования выявляются эрозии (часто множественные) или язвы, причем излюбленная локализация данной патологии — антральный отдел желудка. Недавно были представлены данные ФГБНУ НИИР им. В. А. Наумовой по характеру эндоскопической картины у 6431 больного, регулярно принимавшего НПВП. Суммарно язвы желудка были определены у 262 (4,0%), язвы ДПК — у 84 (1,3%), сочетание язв желудка и ДПК — у 34 (0,5%), язвы гастроэнтероанастомоза — у 3 (0,04%) больных. Множественные эрозии были выявлены у 266 (4,1%), а единич-

ные — у 1042 (16,2%) больных [17]. НПВП-гастропатия обычно появляется быстро, в первые дни и недели после начала использования НПВП. Это подтверждает работа А. Helin-Salmivaara и соавт., которые оценили зависимость риска появления ЖКТ-осложнений от длительности приема НПВП (всего 9191 случай ЖКТ-кровотечения, язв и перфорации). Максимальный риск развития НПВП-гастропатии был в первые две недели: ОШ 3,2 [18]. НПВП-гастропатия неизбежно рецидивирует, если после заживления эрозий и язв прием НПВП будет продолжен, но соответствующая профилактика не назначена. Наблюдение 460 больных с НПВП-индуцированными язвами в течение года показало, что рецидивы возникли у 40% больных, продолжающих принимать НПВП [9]. Оценка вероятности НПВП-гастропатии базируется на учете факторов риска (табл.).

НПВП-ЭНТЕРОПАТИЯ
НПВП-энтеропатия — патология тощей и подвздошной кишки, вызванная повышением проницаемости СО и развитием хронического воспаления, связанного с проникновением в кишечную стенку бактерий или их компонентов, содержащихся в химусе. НПВП-энтеропатия может проявить себя тяжелым кишечным кровотечением, перфорацией и стриктурой тонкой кишки (так называемые «мембраны»). Однако ее основной симптом — оккультное кишечное кровотечение, приводящее к постепенному развитию железодефицитной анемии (ЖДА). В последнее время интерес к данной патологии очень велик, поскольку даже при отсутствии угрожающих жизни осложнений НПВП-энтеропатия может оказывать существенное негативное влияние на состояние здоровья пациента. Ведь хроническая ЖДА определяет существенное

Таблица	
Градация факторов риска НПВП-гастропатии по значимости [1]	
Степень риска	Факторы
Высокая	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием НДА или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов
Умеренная	Пожилой возраст (>65 лет), диспепсия, курение, прием глюкокортикоидов, инфицированность H. pylori
Низкая	Нет никаких факторов риска

снижение кислородной емкости крови, уменьшение устойчивости к нагрузкам и в конечном счете повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф [1, 4, 19, 20]. По данным серии клинических исследований, регулярное применение н-НПВП, таких как ибупрофен и напроксен, способно вызвать появление изменений слизистой тонкой кишки у 20–50% здоровых добровольцев [21, 22, 23]. У больных, постоянно принимающих НПВП, патология тонкой кишки имеет более тяжелый характер. Так, I. Tacheci и соавт. [24] провели капсульную эндоскопию (ВКЭ) 37 больным ревматоидным артритом, которые не менее месяца принимали НПВП и у которых было отмечено снижение гемоглобина и/или положительный тест на скрытую кровь в кале. Поражение

СО тонкой кишки было диагностировано у 25 (68%) больных; небольшие изменения (гиперемия или единичные эрозии) — у 18 (49%), умеренно выраженные (10–20 эрозий) — у 4 (11%), а серьезные (>20 эрозий или язвы) — у 3 (8%).

НПВП-КОЛОПАТИЯ
Это осложнение НПВП изучено недостаточно, хотя, по мнению С. Sostres и соавт., НПВП-колопатия встречается нередко: около 3 случаев на 10 тыс. пациентов в год [25]. В РКИ MEDAL (n=34 700, сравнение эторикоксиба и диклофенака) частота кишечных НР составляла 40% от общего числа ЖКТ-осложнений, связанных с приемом НПВП [26]. С приемом НПВП ассоциируется широкий спектр патологии толстой кишки: острый колит, появление эрозий и язв, фиброз и стриктуры.

НПВП-гастропатия неизбежно рецидивирует, если после заживления эрозий и язв прием НПВП будет продолжен, но соответствующая профилактика не назначена

Клинически НПВП-колопатия проявляется болями в животе, снижением веса, наличием явной или скрытой крови в кале, диареей или запорами, а также развитием ЖДА [4, 27, 28]. В ряде случаев НПВП-колопатия возникает остро и манифестирует профузным кровотечением, кишечной непроходимостью или перфорацией. По данным N. Nagata и соавт. [29], наблюдавших 319 больных, перенесших кишечное кровотечение, прием НПВП удваивает риск этого осложнения (ОШ 2,3), а совместный прием НПВП и НДА увеличивает этот риск в 4 раза (ОШ 4,3). Морфологически НПВП-колопатия характеризуется выраженным апоптозом эпителиоцитов и увеличением числа внутриэпителиальных лимфоцитов [27, 30]. Часть экспертов относят к НПВП-колопатии также коллаgenoзный и лимфоцитарный колит [31]. Кроме этого, прием НПВП может осложнять течение дивертикулярной болезни толстой кишки, вызывая дивертикулит, кровотечение и перфорацию кишки [32]. Диагноз НПВП-колопатии устанавливают при наличии признаков кишечной обструкции, скрытого или явного кровотечения, повышения уровня фекального кальпротектина и по данным эндоскопического исследования [4, 27, 28]. Патогенез НПВП-колопатии до конца не изучен. Очевидно, как и в случае поражения вышележащих отделов ЖКТ, основную роль здесь играет снижение синтеза цитопротективных ПГ, связанное с блокадой ЦОГ-1. Это повышает проницаемость и снижает устойчивость СО к повреждающему действию бактерий и токсических продуктов, содержащихся в кишечном содержимом. НПВП могут оказывать и прямое повреждающее действие на СО толстой кишки. Этот факт подтверждается более частым развитием НПВП-колопатии после приема кишечнорастворимых пре-

По всей видимости, важным фактором риска НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии является нарушение микробного равновесия кишки

паратов или лекарственных форм с замедленным высвобождением [4, 27, 33]. По всей видимости, важным фактором риска НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии является нарушение микробного равновесия кишки, которое может быть связано с алиментарными нарушениями, перенесенными инфекциями (контаминацией условно-патогенной флоры) или негативным действием лекарств [19, 25].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЖКТ
Предупредить развитие НПВП-индуцированного поражения ЖКТ можно двумя способами: использовать более безопасные НПВП (селективные ЦОГ-2 ингибиторы, коксибы) или назначать НПВП вместе с препаратами, «защищающими» СО [1, 4]. Имеются четкие данные, подтверждающие более высокий профиль безопасности для коксибов, таких как целекоксиб и эторикоксиб, в сравнении с н-НПВП. В то же время использование этих препаратов не обеспечивает достаточно полной защиты, и риск поражения ЖКТ на фоне их приема остается — особенно у пациентов с серьезными факторами риска [34, 35, 36]. В настоящее время для предупреждения НПВП-индуцированной патологии ЖКТ наиболее широко

используются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Это удобные и действенные препараты, использование которых позволяет существенно снизить выраженность диспепсии и симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, риск развития язвы желудка и ДПК, а также ЖКТ-кровотечения из верхних отделов пищеварительной трубки [1, 4, 37]. При этом ИПП имеют серьезные недостатки. Они могут «защищать» только верхние отделы ЖКТ, но не тонкую и толстую кишку. Более того, вызывая определенные нарушения микробного равновесия, ИПП способны увеличивать риск НПВП-индуцированного поражения кишки [38]. Длительное использование ИПП может приводить к большому числу НР [39, 40]: транслокации H.pylori из антрального отдела в область тела желудка с развитием хронического активного гастрита тела желудка [40], повышению риска инфекционного гастроэнтерита [41] и кишечных инфекций, в том числе связанных с Cl.difficile (псевдомембранозного колита) [42], развитию внегоспитальной пневмонии [43], нарушению функции почек [44, 45], нарушению всасывания магния (повышение риска развития аритмий) [46], повышению риска развития остеопороза и остеопоретических переломов [47, 48], снижению эффективности клопи-

Основными способами профилактики НПВП-индуцированного поражения ЖКТ следует считать контроль факторов риска, назначение более безопасных НПВП (селективных ЦОГ-2 ингибиторов), использование гастропротекторов и эрадикация H.pylori

догрела и повышению токсичности метотрексата [49, 50]. И хотя эти НР возникают нечасто, они могут стать препятствием для назначения ИПП, особенно у пожилых пациентов с множественной коморбидной патологией [39, 40]. Сейчас в арсенале практикующего врача появился новый препарат для лечения и профилактики НПВП-индуцированной патологии ЖКТ. Это ребамипид, который обладает комплексным цитопротективным действием. Основной фармакологический эффект от ребамипида — усиление синтеза эндогенных ПГ в СО ЖКТ. Он также оказывает противовоспалительное действие и стимулирует образование «естественных антибиотиков» — дифензинов, регулирующих активность условно-патогенной флоры толстой кишки [51]. По данным ряда исследований, ребамипид в отношении профилактики НПВП-гастропатии не уступает мизопростолу, однако гораздо реже вызывает НР (рис. 1) [52, 53]. От ИПП ребамипид принципиально отличается способностью лечить и предотвращать эрозивно-язвенные изменения тонкой

кишки [51]. Например, S. Kurokawa и соавт. [54] сравнили эффект рабамипида 300 мг в сутки и плацебо у 68 больных с НПВП-энтеропатией, не менее 3 месяцев принимавших НПВП или НДА. Через 4 недели лечения число эрозий тонкой кишки, выявленных по данным ВКЭ, в группе активного лечения было достоверно меньше, чем исходно, а в контрольной группе оно увеличилось (рис. 2). Т. Watanabe и соавт. [55] сравнили лечебный потенциал высокой дозы ребамипида (900 мг в сутки) и плацебо у 38 больных с НПВП-энтеропатией. Через 8 недель терапии заживление эрозий и язв было диагностировано у 32,0% пациентов в группе ребамипида. При этом в группе плацебо заживление отмечалось лишь у 7,7% (p<0,001). Переносимость ребамипида и плацебо не различалась. Цитопротективный и противовоспалительный потенциал ребамипида сделал возможным его успешное применение при разных болезнях ЖКТ — от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и H.pylori-ассоциированного гастрита до воспалительных заболеваний кишки и

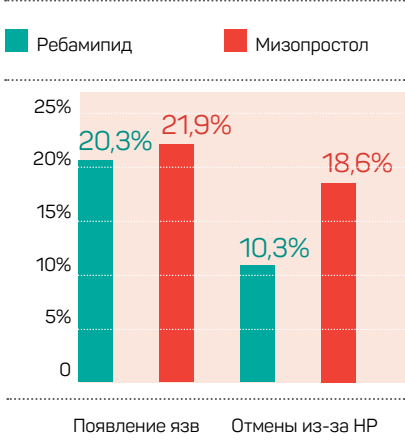


Рис. 1 Сравнение профилактического эффекта ребамипида 300 мг в сутки и мизопростола 600 мкг в сутки на фоне приема НПВП: результаты 12-недельного РКИ (n=479) [52]

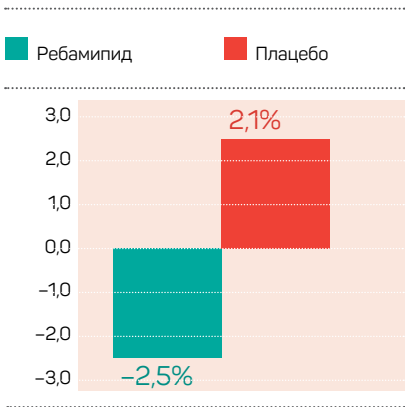


Рис. 2 Динамика числа эрозий тонкой кишки (4 недели терапии). Сравнение лечебного действия ребамипида 300 мг в сутки и плацебо при НПВП-энтеропатии (68 больных, не менее 3 месяцев принимавших НПВП и/или низкие дозы аспирина) [54]

последствий эндоскопической резекции СО [51]. В настоящее время ребамипид вошел в новую редакцию национальных рекомендаций по рациональному применению НПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными способами профилактики НПВП-индуцированного поражения ЖКТ следует считать контроль факторов риска, назначение более безопасных НПВП (селективных ЦОГ-2 ингибиторов), использование гастропротекторов и эрадикация H.pylori. Ребамипид (Ребагит®), обладающий комплексным цитопротективным и противовоспалительным действием, представляется препаратом выбора для лечения и профилактики сочетанной патологии различных отделов ЖКТ (включая верхние отделы, тонкую и толстую кишку), возникающей на фоне приема НПВП.

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018. 56:1-29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.

2. Zhou Y., Boudreau D.M., Freedman A.N. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 2014. 23(1):43-50.

3. Scarpignato C., Lanас A., Blandizzi C. et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks // BMC Medicine. 2015. 13:55. DOI: 10.1186/s12916-015-0285-8.

4. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications // J. Pharm. Sci (www.cspscanada.org). 2013. 16(5):821-847.

5. Sung J.J., Kuipers E.J., El-Serag H.B. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease // Aliment Pharmacol. Ther. 2009 May 1. 29(9):938-946. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03960.x.

6. Poudel D.R., Acharya P., Ghimire S. et al. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 2017 Jun. 26(6):635-641. doi: 10.1002/pds.4184. Epub. 2017 Feb 24.

7. Thomsen R., Riis A., Christensen S. et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors // Aliment Pharmacol. Ther. 2006. 15. 24(10):1431-1438.

8. Thomsen R., Riis A., Munk E. et al. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study // Am. J. Gastroenterol. 2006. 101(12):2704-2710.

9. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты // Тер. архив. 2008. 5:62-66.

10. Sostres C., Gargallo C.J., Lanас A. Interaction between Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights // World J. Gastroenterol. 2014. 20(28):9439-9450. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9439>.

11. Huang J., Sridhar S., Hunt R. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis // Lancet. 2002. 359:14-22.

12. Sostres C., Carrera-Lasfuentes P., Benito R. et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of Helicobacter Pylori Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users // Am. J. Gastroenterol. 2015 May. 110(5):684-689. doi: 10.1038/ajg.2015.98. Epub. 2015 Apr 21.

13. Vergara M., Catalán M., Gisbert J.P., Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users // Aliment Pharmacol. Ther. 2005. 21(12):1411-1418. [PMID: 15948807 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02444.x]

14. Tang C.L., Ye F., Liu W., Pan X.L., Qian J., Zhang G.X. Eradication of Helicobacter pylori infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis // Helicobacter. 2012. 17:286-296. [PMID: 22759329 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00942.x]

15. Hawkey C., Tulassay Z., Szczepanski L. et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study // Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet. 1998 Sep 26. 352(9133):1016-1021.

16. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori

infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017. 66:6-30.

17. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов // Клини. фармакол. тер. 2018. 27(4):40-45.

18. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population // Scan. J. Gastroenterol. 2007. 42:923-932.

19. Tai F.W.D., McAlindon M.E. NSAIDs and the small bowel // Curr. Opin. Gastroenterol. 2018 May. 34(3):175-182. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427.

20. Moore A., Makinson G., Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials // Arthritis Res. Ther. 2013 Jan 8. 15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.

21. Goldstein J., Eisen G., Lewis B., Gralnek I., Zlotnick S., Fort J. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2005. 3(2):133-141.

22. Goldstein J., Eisen G., Lewis B. et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2007. 25(10):1211-1222.

23. Hawkey C.J., Ell C., Simon B. et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2008. 6(5):536-544. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.023. Epub. 2008 Jan 31.

24. Tacheci I., Bradna P., Douda T. et al. NSAID-Induced Enteropathy in Rheumatoid Arthritis Patients with Chronic Occult Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Capsule Endoscopy Study // Gastroenterol. Res. Pract. 2013. 2013:268382. doi: 10.1155/2013/268382. Epub. 2013 Dec 7.

25. Sostres C., Gargallo C.J., Lanас A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage // Arthritis Res. Ther. 2013. 15(suppl 3):S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub. 2013 Jul 24.

26. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2007. 369:465-473.

27. Lanас A., Sopena F. Nonsteroidal

- anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications // Gastroenterol. Clin. North Am. 2009 Jun. 38(2):333-352. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
28. Балабанцева А.П., Каратеев А.Е. НПВП-колопатии: частота, клинические и эндоскопические проявления, возможности медикаментозной терапии // Научно-практическая ревматология. 2018. 56(5):564-568.
29. Nagata N., Niikura R., Aoki T. et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy // Gastrointest Endosc. 2014 Dec. 80(6):1124-1131. doi: 10.1016/j.gie.2014.06.039. Epub. 2014 Aug 1.
30. Kurahara K., Matsumoto T., Iida M. Characteristics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced colopathy // Nihon Rinsho. 2011 Jun. 69(6):1098-10103.
31. Park T., Cave D., Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease // World J. Gastroenterol. 2015 Aug 7. 21(29):8804-8810. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8804.
32. Tsuruoka N., Iwakiri R., Hara M. et al. NSAIDs are a significant risk factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: evaluation by a case-control study // J. Gastroenterol. Hepatol. 2011 Jun. 26(6):1047-1052. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06610.x.
33. Masannat Y.A., Harron M., Harinath G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated colopathy // ANZ J. Surg. 2010 Jan. 80(1-2):96-99. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.05180.x.
34. Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial // Lancet. 2010. 376:173-179.
35. Silverstein F., Faich G., Goldstein J. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial // Celecoxib long-term arthritis safety study // JAMA. 2000. 84:1247-1255.
36. Chan F., Wong V., Suen B., et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial // Lancet. 2007. 369:1621-1626.
37. Scheiman J. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage // Arthritis Res. Ther. 2013. 15(suppl. 3): S5.
38. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T. et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage // Digestion. 2017. 95(1):22-28. doi: 10.1159/000452356. Epub. 2017 Jan 5.
39. Каратеев А.Е. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы // Научно-практическая ревматология. 2013. 51(3):332-340.
40. Maes M.L., Fixen D.R., Linnebur S.A. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence // Ther. Adv. Drug. Saf. 2017 Sep. 8(9):273-297. doi: 10.1177/2042098617715381. Epub. 2017 Jun 29.
41. Leonard J., Marshall J., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // Am. J. Gastroenterol. 2007. 102(9):2047-2056.
42. Deshpande A., Pasupuleti V., Thota P. et al. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis // Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2015 Apr. 36(4):452-460. doi: 10.1017/ice.2014.88. Epub. 2015 Jan 28.
43. Othman F., Crooks C.J., Card T.R. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study // BMJ. 2016 Nov 15. 355:i5813. doi: 10.1136/bmj.i5813.
44. Antoniou T., Macdonald E.M., Hollands S. et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study // CMAJ Open. 2015 Apr 2. 3(2):E166- E171. doi: 10.9778/cmajo.20140074.
45. Lazarus B., Chen Y., Wilson F.P. et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease // JAMA Intern Med. 2016 Feb 1. 176(2):238-246. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193.
46. Zipursky J., Macdonald E.M., Hollands S. et al. Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesemia: a population-based case-control study // PLoS Med. 2014 Sep 30. 11(9):e1001736. doi: 10.1371/journal.pmed.1001736. eCollection 2014.
47. Lin S.M., Yang S.H., Liang C., Huang H.K. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study // Osteoporos Int. 2017 Oct 14. doi: 10.1007/s00198-017-4262-2. [Epub. ahead of print]
48. Freedberg D.E., Haynes K., Denburg M.R. et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study // Osteoporos Int. 2015 Oct. 26(10):2501-2507. doi: 10.1007/s00198-015-3168-0. Epub. 2015 May 19.
49. Würtz M., Grove E.L. Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. 906:325-350.
50. Boerrigter E., Crul M. A non-interventional retrospective cohort study of the interaction between methotrexate and proton pump inhibitors or aspirin // Ann Pharm. Fr. 2017 Sep. 75(5):344-348. doi: 10.1016/j.pharma.2017.06.002. Epub. 2017 Jul 10.
51. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна // Современная ревматология. 2016. 10(4):97-105. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
52. Hasegawa M., Horiki N., Tanaka K. et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group // Mod. Rheumatol. 2013 Nov. 23(6):1172-1178. doi: 10.1007/s10165-012-0819-2. Epub. 2013 Jan 10.
53. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y. et al. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY // J. Clin. Biochem. Nutr. 2007 Mar. 40(2):148-155. doi: 10.3164/jcbs.40.148.
54. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury // J. Gastroenterol. 2014 Feb. 49(2):239-244. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2. Epub. 2013 Apr 18.
55. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage // PLoS One. 2015 Apr 15. 10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330. eCollection 2015.

РЕБАГИТ

ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ^{1,2,3}

СПОСОБСТВУЕТ
ВОССТАНОВЛЕНИЮ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НА 3-Х
СТРУКТУРНЫХ УРОВНЯХ,
а именно:

- 1 СЛОЙ СЛИЗИ⁴
- 2 ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ СЛОЙ^{5,6,7}
- 3 ПОДСЛИЗИСТЫЙ СЛОЙ, обеспечивающий кровоснабжение слизистой оболочки⁸

ДЕЙСТВУЕТ
НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ⁹



РУ ЛП-001831

РЕКЛАМА

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Информация для медицинских и фармацевтических работников

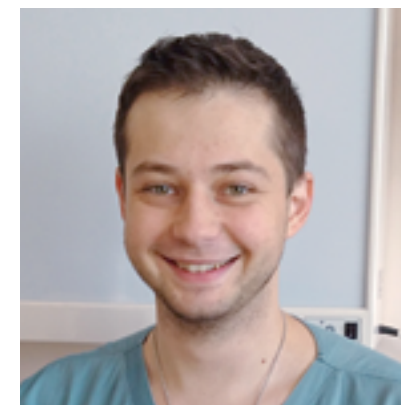
1. Jaaler M et al. «Eccacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta Analysis». Digestive Diseases and Sciences (2018) 63: 1250-1260.
2. Torano A et al. «Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: randomized, double-blind, placebo-controlled trial». J Gastroenterol. 2007 Aug; 42(8): 690-3.
3. Zhang S et al. «Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis». Dig Dis Sci. 2013 Jul; 58(7): 1991-2000.
4. K. Iijima T et al. «Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Tests». Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54(7): 1500-1507.
5. Kleine A et al. «Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats». Dig Dis Sci. 1993; 38: 1441-1449.
6. Suzuki T et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. J Pharmacol Sci. 2008 Mar; 106(3): 469-77.
7. Hayashi S et al. «Effect of Rebamipide, a Novel Antulcer Agent, on Helicobacter pylori Adhesion to Gastric Epithelial Cells». Antimicrob. Agents Chemother. August 1998 vol. 42 no. 8 1895-1899.
8. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? Dig Dis Sci. 2004 Feb; 49(2): 202-9.
9. Matysiak-Budnik T et al. «Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier». Aliment Pharmacol Ther 2003; 18 (Suppl. 1): 55-62.

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, Москва, 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15 | info@promedcs.ru | www.promedcs.ru

СИНДРОМ СДАВЛЕНИЯ РОТАТОРОВ ПЛЕЧА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Нестеренко Вадим Андреевич

Врач — травматолог-терапевт лаборатории
ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР
им. В. А. Насоновой, Москва



Ключевые слова: боль в плече, синдром сдавления ротаторов плеча, НПВП, локальные инъекции глюкокортикоидов, гиалуроновая кислота, обогащенная тромбоцитами плазма

Каждый человек хотя бы раз в жизни испытывал боль в плече. Основная ее причина — повреждение сухожилий мышц вращательной манжеты плеча. Травмы, перенапряжение и метаболические нарушения могут привести к развитию серьезной патологии — синдрому сдавления ротаторов плеча (ССРП). При этом возникает стойкая боль и ограничение функции. Без адекватного лечения ССРП склонен к рецидивам и хронизации. В настоящем обзоре представлены основные аспекты патогенеза ССРП, его клиника и подходы к лечению. Для терапии ССРП применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), локальные инъекции глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты (ГлК) и обогащенной тромбоцитами плазмы. Приводятся данные клинических исследований по сравнительной оценке эффективности этих средств. Приведены собственные данные по результатам успешного применения ГлК при ССРП.

Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью является боль в плече, связанная с поражением околоуставных мягких тканей. По статистике, около 16% из всех заболеваний костно-мышечной системы приходится на эту патологию, что составляет 15 случаев на 1000 населения в год [1, 2, 3].

В основном (до 80% всех случаев) в этой анатомической области возникает поражение сухожилий мышц вращательной манжеты плеча в рамках субакромиального импинджмент-синдрома или синдрома, сдавления ротаторов плеча [1, 2, 3]. Современная концепция данной патологии была предложена С. S. Neer [4]: ССРП возникает в результате ущемления сухожилий вращательной манжеты или расположенной в этой области синовиальной сумки между акромиально-ключовидной дугой и бугорками плечевой кости. Наиболее часто страдает сухожилие надостной мышцы (90%), реже — сухожилия бицепса, подостной, подлопаточной и малой круглой мышц. Травма индуцирует воспалительный процесс, в результате которого формируется отек в области энтезиса и на протяжении прилегающего участка сухожилия. При этом запускается воспалительный каскад, включающий синтез цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), лейкотриенов, простагландина E2 (ПГЕ2). Эти субстанции формируют воспалительный отек и активируют болевые рецепторы [5, 6].

В результате длительно текущего процесса, связанного с травматизацией и хроническим воспалением, происходят дегенеративные изменения сухожилий, которые могут приводить к их разрыву [4, 5, 6]. Основными факторами риска ССРП считаются ожирение, чрезмерные физические нагрузки, патология эндокринной системы, в частности сахарный диабет [1, 2, 3]. ССРП имеет склонность к рецидивирующему течению и хронизации. Выделяют три стадии этого заболевания. На первой стадии, непосредственно после сдавления сухожилия, в его ткани возникают кровоизлияние и отек. Продолжительность этого периода составляет от 7 до 14 дней. На второй стадии развивается фиброз, который вызывает утолщение и снижение прочности сухожилия, при этом могут возникать его микроразрывы. Такое состояние длится от 1 до 3 месяцев. Позднее появляются дегенеративные изменения в области энтезисов, вовлекающие субхондральную кость большого бугорка плеча и нижней поверхности акромиона. Могут возникать частичные и полные разрывы сухожилий ротаторов плеча. Такой процесс может протекать до 3 месяцев и более [3, 4, 7]. Диагноз ССРП основывается на данных анамнеза (выявлении факта «импинджмента») и объективного обследования больного. Основной диагностический критерий — наличие локальной боли в субакромиальной области, которую провоцирует активное движение с участием пораженных мышц. При этом топическая диагностика — определение вовлеченной в процесс мышцы — проводится с помощью специальных тестов, оценивающих наличие функциональных нарушений и болезненности в конкретных структурах опорно-двигательного аппарата (см. таблицу) [1, 2, 3, 7].

Дополнительную информацию для диагностики ССРП дают инструментальные методы. Для исключения костных дефектов, наличия или отсутствия кальцинатов и определения формы акромиона используется рентгенологическое исследование. Состояние сухожилий мышц (отек, травма, разрыв) можно оценить с помощью ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии, которые позволяют точно определить патологию мягких тканей [1, 2, 3, 7].

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия ССРП направлена на купирование боли, восстановление функции и предотвращение рецидивов или хронизации патологии [1–3]. Как средство первой линии при ССРП широко применяют нестероидные противовоспалительные препараты. J. Boudreault и соавт. [8] провели метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и показали, что уменьшение боли в среднем составляет 2,69 см (95% доверительный интервал (ДИ) 1,96–3,41) по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Авторы оценили этот эффект как небольшой и кратковременный. В качестве примера можно привести исследование М. Petri и соавт. [9], которые сравнили эффект целекоксиба 400 мг, напроксена 1000 мг и плацебо (ПЛ) у 306 больных ССРП. В среднем уменьшение боли че-

рез 14 дней составило 35,0±3,06, 27,7±2,75 и 25,0±3,05 мм ВАШ соответственно. Отличие от ПЛ было достоверным только для целекоксиба (p<0,05), но не для напроксена. В другом РКИ М. Dougados и соавт. [10] сравнили рофекоксиб 50 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут и ПЛ у 371 больного ССРП. Общее число больных с существенным улучшением через 7 дней составило соответственно 54, 56 и 38% (рофекоксиб и диклофенак были достоверно более эффективны, чем ПЛ; p=0,0070 и p=0,0239). Тем не менее у 35% больных, получавших рофекоксиб, и у 22% пациентов, получавших диклофенак, возникла потребность в локальной инъекции глюкокортикоидов (ГК). Как видно, эффект НПВП ненамного превышает ПЛ. Важную позицию среди методов лечения ССРП занимают локальные инъекции ГК с применением местного анестетика или без. При этом, хотя ГК дают быстрый положительный эффект у многих пациентов, методика имеет ряд ограничений [1, 2, 3]. Представляет интерес сравнение эффекта инъекций ГК и НПВП. X. Zheng и соавт. [11] сравнили влияние НПВП и ГК на боли в плечевом суставе по данным метаанализа 6 РКИ (n=267). Через 6 недель результаты лечения НПВП уступали ГК. При этом диапазон движений незначительно изменился на фоне приема как НПВП, так и ГК. В другой метаанализ были включены

Терапия ССРП направлена на купирование боли, восстановление функции и предотвращение рецидивов или хронизации патологии

8 РКИ (n=465). По сравнению с инъекциями ГК пероральные НПВП оказались менее эффективны через 4 и 6 недель в плане функционального улучшения, при этом существенной разницы в облегчении болевого синдрома и осложнений не выявлено [12]. J. Boudreault и соавт. [8] в своем метаанализе демонстрируют кратковременный

эффект применения НПВП и ГК при повреждениях вращательной манжеты плеча (объединенная стандартизованная средняя разница между НПВП и ГК: 0,09; 95% ДИ от 0,25 до 0,44). Применение ГК связано с определенным риском неблагоприятных реакций (НР). Они способствуют дегенерации ткани сухожилия,

увеличивая риск его разрыва, вызывают повышение артериального давления и дестабилизацию сахарного диабета [13, 14, 15]. Это заставляет искать новые, более эффективные и безопасные методы лечения ССРП. В последние годы все большую популярность набирает использование препаратов гиалуроновой кислоты (ГЛК).

Таблица
Тесты, используемые для диагностики ССРП

Тест	Описание	Выявление патологии, оценка
Тест Neer	Врач одной рукой удерживает лопатку пациента, при этом другой интенсивно и быстро двигает опущенную руку пациента вперед, вверх и внутрь	Появление боли в момент движения указывает на возможность синдрома сдавления ротаторов плеча
Болезненная дуга Доуборна	Рука пассивно и активно отводится от начального положения вдоль туловища	Боль, появляющаяся при отведении между 70° и 120°, указывает на повреждение сухожилия надостной мышцы при компрессии между бугорком плеча и акромионом
Тест Доуборна на субакромиальный бурсит	Врач пальпирует переднелатеральную субакромиальную область II–V пальцами и расширяет субакромиальное пространство, пассивно разгибая или переразгибая руку пациента своей второй рукой и смещая головку плеча I пальцем кпереди. Здесь также можно пальпировать верхнюю часть вращательной манжеты и ее прикрепление к большому бугорку	Локальная болезненность при пальпации субакромиального пространства подтверждает патологию субакромиальной сумки, но также может указывать на повреждение вращательной манжеты
Тест надостной мышцы Jobe	При разогнутом предплечье рука пациента устанавливается в положении отведения 90°, 30° горизонтального сгибания и во внутренней ротации. Врач просит удерживать руку в этом положении и надавливает сверху на проксимальный отдел плеча. Тест положителен, если вызывает значительную боль и пациент не может самостоятельно удерживать отведенную на 90° руку.	Верхние порции вращательной манжеты (сухожилие надостной мышцы) оцениваются преимущественно в положении внутренней ротации (первый палец опущен вниз), а состояние передней порции манжеты — в положении наружной ротации
Тест Хокинса	Поднять руку вперед до горизонтального уровня, предплечье согнуто на 90° и направлено вверх. Затем повернуть руку внутрь (развернуть предплечье до горизонтального уровня)	Появление боли указывает на повреждение (тендинит) сухожилий мышц вращательной манжеты
Тест «падения руки»	Врач отводит руку пациента примерно на 160°, а затем просит медленно опустить ее	Невозможность контролировать падение руки указывает на повреждение сухожилий вращательной манжеты
Тест «пустой банки»	Руки пациента отведены на 90° и согнуты вперед на 30° с опущенными вниз большими пальцами. Врач сверху давит на руки пациента, а пациент активно сопротивляется его усилию	Боль или слабость указывает на поражение надостной мышцы
Тест наружной ротации	Руки пациента прижаты к бокам, локти согнуты под углом 90°. Пациент пытается развернуть предплечья кнаружи, преодолевая сопротивление врача	Боль или слабость указывает на поражение подостной или малой круглой мышцы
Тест подлопаточной мышцы	Врач заводит согнутую руку пациента за его спину. Пациент старается повернуть руку, преодолевая сопротивление врача	Боль или слабость указывает на поражение подлопаточной мышцы
Тест Спида (Speed's)	Прямая рука пациента поднята вперед, ладонь развернута вверх. Пациент старается удерживать руку в таком положении против сопротивления врача	Боль или слабость указывает на поражение сухожилия длинной головки бицепса

ГлК, которая хорошо известна травматологам и ревматологам как средство для лечения ОА крупных суставов, сейчас все шире применяется при энтезопатиях и тендинитах [16].

При этой патологии препараты ГлК дают более длительный эффект, чем ГК, и существенно лучше переносятся [17, 18]. Российские исследователи М. И. Удовика и соавт. [19] сравнили действие периартикулярного введения ГлК и ГК у 210 больных с различной патологией околосуставных мягких тканей, включая ССРП. У пациентов обеих групп к концу курса терапии отмечено значительное уменьшение боли и улучшение общего состояния. Однако эффект был выше и продолжительнее в группе ГлК, чем ГК: боль по ВАШ через 12 и 24 недели снизилась с 78,38±1,35 и 71,62±7,35 мм до 19,5±7,35 и 37,06±7,58 мм и 7,36±1,24 и 31,32±7,03 мм соответственно (p<0,001). При этом у пациентов, получавших ГлК, не было отмечено серьезных НР.

Одна из наиболее масштабных работ по оценке действия ГлК при боли в плече была выполнена Т. Blaine и соавт. [20]. В ходе этого исследования 660 пациентов получили по пять еженедельных инъекций низкомолекулярной ГлК (1-я группа), по три инъекции ГлК + две инъекции ПЛ (2-я группа) или пять инъекций ПЛ. Нужно заметить, что изучаемая группа была неоднородна и включала больных с гленоумеральным ОА, ССРП и адгезивным капсулитом. Согласно полученным данным, три и пять инъекций ГлК показали более значимое (хотя и небольшое) отличие от ПЛ по уменьшению боли через 6 месяцев наблюдения: она снизилась на 30,9, 27,8 и 23,6 мм (p<0,05). Но отличие оказалось статистически значимым лишь у пациентов с ОА, а у лиц с патологией мягких тканей (ССРА и адгезивный капсулит) отсутствовало.

По данным метаанализа 19 РКИ (n=2120), в которых изучалась эффективность локальных инъекций ГлК при хронической боли в плече, это средство обеспечивало статистически значимое снижение боли и улучшение функции по сравнению с ПЛ. Правда, это отличие было относительно небольшим и отмечено при изучении смешанной популяции пациентов с различной патологией плеча. Стандартизованное среднее различие по уменьшению боли составило 0,39 (95% ДИ 0,26–0,53), по улучшению функции — 0,36 (95% ДИ 0,01–0,71). Результаты этого метаанализа также показали небольшое преимущество ГлК в сравнении с ГК. Ценным преимуществом ГлК было почти полное отсутствие серьезных НР [21].

Мы провели собственное исследование эффективности ГлК у 31 пациента, имеющего хроническую боль в плече. Каждый пациент получил 2 последовательные инъекции ГлК в субакромиальную область. При наблюдении в течение 6 месяцев мы отметили существенное уменьшение боли (по ВАШ) в области плечевого сустава (рис. 1). Аналогично положительная выраженная динамика определялась по опросникам CSS (Constant Shoulder Score, плечевой счет Constant) и ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons Assessment, американская хирургическая система оценки плеча и локтя), рис. 2 и 3. Во всех случаях динамика показателей боли и функции плечевого сустава была достоверной в сравнении с исходным уровнем (p<0,05). Важно отметить, что переносимость лечения была хорошей. Ни у кого из больных не было отмечено серьезных НР.

Новым направлением в лечении ССРП стало применение обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). Это биологический продукт, приготовленный из собственной крови пациента в ходе ее центрифугирования. При гравитационном разделении крови образуются три фракции — плазма, концентрат тромбоцитов и лейкоцитов и эритроциты. Для лечения используется вторая фракция — плазма с большим содержанием тромбоцитов (более 1 млн на 1 мкл) [22, 23, 24]. По современным представлениям, основной механизм действия ОТП связан со стимуляцией регенерации поврежденной ткани. Тромбоциты являются естественным источником широкого спектра биологически активных субстанций, прежде всего факторов роста (ФР), которые способны моделировать иммунное воспаление и стимулировать процессы естественного восстановления, в том числе активируя стволовые клетки [25, 26]. Последние данные свидетельствуют об эффективности ОТП при ССРП. В качестве примера эффективности ОТП при ССРП можно привести несколько клинических исследований. S.Y. Kothair и соавт. [27] оценили эффективность однократного применения ОТП, ГК и 8 процедур ультразвуковой терапии у 195 пациентов с ССРП. Через 12 недель наблюдения результат терапии был существенно выше в группе ОТП: уровень боли по ВАШ у пациентов, получивших инъекцию ОТП, составил 1,9±1,8 см, у получивших инъекцию ГК — 3,4±2,2 см, у лечившихся с использованием ультразвука — 4,5±2,0 см (p<0,001). S. Kim и соавт. [28] сравнили действие ОТП и ударно-волновой терапии у 24 пациентов с ССРП. Динамика боли и функции плечевого сустава недостоверна через 3 недели, но достоверна через 3 месяца после окончания курса лечения. Так, в основной группе показатели опросника ASES в баллах через 3 недели и 3 месяца увеличились с 39,4±13,0 до 54,5±11,5 и 74,1±8,5, в контрольной группе — с 45,9±12,4 до 56,3±12,3 и 62,2±12,2 соответственно (p<0,05).

При гравитационном разделении крови образуются три фракции — плазма, концентрат тромбоцитов и лейкоцитов и эритроциты. Для лечения используется вторая фракция — плазма с большим содержанием тромбоцитов (более 1 млн на 1 мкл) [22, 23, 24]. По современным представлениям, основной механизм действия ОТП связан со стимуляцией регенерации поврежденной ткани. Тромбоциты являются естественным источником широкого спектра биологически активных субстанций, прежде всего факторов роста (ФР), которые способны моделировать иммунное воспаление и стимулировать процессы естественного восстановления, в том числе активируя стволовые клетки [25, 26]. Последние данные свидетельствуют об эффективности ОТП при ССРП. В качестве примера эффективности ОТП при ССРП можно привести несколько клинических исследований. S.Y. Kothair и соавт. [27] оценили эффективность однократного применения ОТП, ГК и 8 процедур ультразвуковой терапии у 195 пациентов с ССРП. Через 12 недель наблюдения результат терапии был существенно выше в группе ОТП: уровень боли по ВАШ у пациентов, получивших инъекцию ОТП, составил 1,9±1,8 см, у получивших инъекцию ГК — 3,4±2,2 см, у лечившихся с использованием ультразвука — 4,5±2,0 см (p<0,001). S. Kim и соавт. [28] сравнили действие ОТП и ударно-волновой терапии у 24 пациентов с ССРП. Динамика боли и функции плечевого сустава недостоверна через 3 недели, но достоверна через 3 месяца после окончания курса лечения. Так, в основной группе показатели опросника ASES в баллах через 3 недели и 3 месяца увеличились с 39,4±13,0 до 54,5±11,5 и 74,1±8,5, в контрольной группе — с 45,9±12,4 до 56,3±12,3 и 62,2±12,2 соответственно (p<0,05).

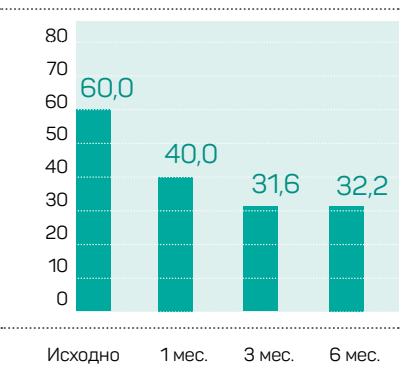


Рис. 1
Динамика интенсивности боли (мм, ВАШ) при ССРП после субакромиального введения ГлК (собственные данные)

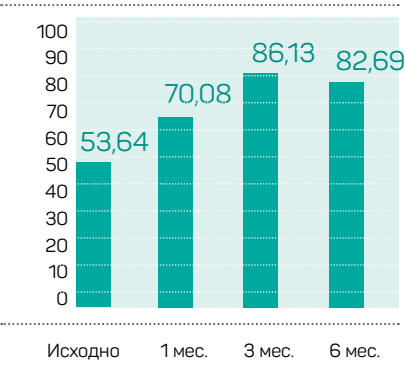


Рис. 2
Динамика показателя ASES при ССРП после субакромиального введения ГлК (собственные данные)

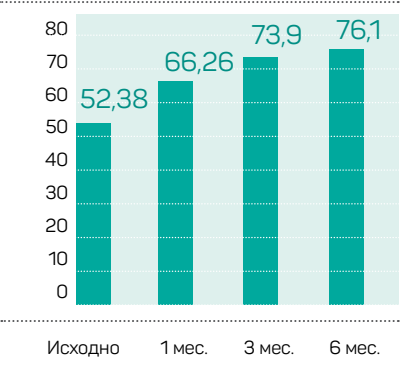


Рис. 3
Динамика показателя CSS при ССРП после субакромиального введения ГлК (собственные данные)

В работе P. Nejati и соавт. (n=62) [29] было показано, что при наблюдении до 6 месяцев однократное введение ОТП не уступает по функциональному результату программному лечению с использованием лечебной физкультуры.

L. von Wehren и соавт. [30] сравнили результаты локальной инъекции ОТП и ГК у 50 больных ССРП. Результаты по оценке уровня ASES, Constant и боли по ВАШ не различались через 6 недель, но были достоверно лучше на ОТП через 12 недель после курса лечения. Следует отметить, что далеко не все исследования показывают столь оптимистичные результаты. Ряд экспертов высказывают сомнения в отношении длительных исходов терапии ОТП и ее преимуществ в сравнении с другими методами лечения и особенно комбинированной терапией. Тем не менее в ортопедии использование ОТП быстро набирает популярность. Очевидно, что принципиальную роль здесь играют безопасность метода и возможность его применения в тех ситуациях, когда ГК противопоказаны [31].

При неэффективности консервативной терапии применяют хирургические методы лечения, и выбор метода вмешательства зависит от характера повреждения сухожилия мышцы (частичный или полный разрыв). Так, при ССРП широко применяют артроскопическую декомпрессию в виде резекции субакромиальной и поддельтовидной сумок, резекцию клювовидно-акромиальной связки и передне-нижнюю акромионэктомию. При наличии остеофитов на нижней поверхности акромиально-ключичного сочленения производится их хирургическое удаление [32]. При III стадии ССРП, когда возникает разрыв сухожилия надостной мышцы, используют технику ушивания с наложением однорядного и двухрядного шва [33, 34]. При развитии теносинови

та длинной головки двуглавой мышцы применяют ее тенodes [35, 36]. Однако, несмотря на высокую эффективность хирургического лечения ССРП и переход к малотравматичной технике артроскопических манипуляций, по-прежнему сохраняется определенный риск хирургических осложнений.

Таким образом, лечение ССРП требует комплексного патогенетического подхода, основанного на применении различных медикаментозных и немедикаментозных методов. В дебюте этого заболевания хороший эффект может оказать противовоспалительная терапия: использование высоких доз НПВП, локальное введение ГК. Однако на более поздних стадиях необходимо расширить терапевтическую схему за счет использования препаратов, влияющих на метаболизм и репарацию ткани поврежденного сухожилия: у таких пациентов возможно применение ГлК и ОТП. Важнейшее значение придается использованию различных физиотерапевтических методов, реабилитации и ЛФК. В настоящее время возможности лечения ССРП расширились: в медицинскую практику нашей страны вошел новый препарат ГлК, предназначенный для введения в область сухожилия, — Гиалуром тендон®. Он представляет готовый шприц, содержащий 2 мл раствора (40 мг гиалуроната натрия). Это удобное и финансово доступное (в сравнении с аналогами) средство позволяет эффективно лечить патологию околосуставных мягких тканей. Сейчас в нашей стране уже стартуют клинические испытания нового препарата в реальной медицинской практике.

Литература

1. Cohen J. Current concepts review. Subacromial impingement syndrome // J. Bone Joint Surg. Am. 1998 Dec. 80(12):1851-1852. doi: 10.2106/00004623-199812000-00015.
2. Burbank K.M., Stevenson J.H., Czarnecki G.R. et al. Chronic shoulder pain:

- part I. Evaluation and diagnosis // Am. Fam. Physician. 2008 Feb 15. 77(4):453-460.
3. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Орлова Е.С. и др. «Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология околоуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1 // Современная ревматология. 2015. 9(2):4-15.
 4. Neer C.S., Ch S. II. Anterior acromioplasty for chronic impingement syndrome in the shoulder // J. Bone Jt. Surg. 1972. 5(1):41-50. doi: 10.2106/00004623-197254010-00003.
 5. Magnusson S.P., Langberg H., Kjaer M. The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading // Nat. Rev. Rheumatol. 2010. 6(5):262-268. doi: 10.1038/nrrheum.2010.43. Epub. 2010 Mar 23.
 6. Шостак Н.А., Клименко А.А. Боли в плечевом суставе — подходы к диагностике и лечению // Клинист. 2013. 1:60-63.
 7. Tennent T.D., Beach W.R., Meyers J.F. A review of the special tests associated with shoulder examination. Part I: the rotator cuff tests // Am. J. Sports Med. 2003 Jan-Feb. 31(1):154-160. doi: 10.1177/03635465030310011101.
 8. Boudreault J., Desmeules F., Roy J. et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis // J. Rehabil. Med. 2014 Apr. 46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800.
 9. Petri M., Huffman S., Waser G. et al. Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis // J. Rheumatol. 2004. 31:1614-1620.
 10. Dougados M., Le Henanff A., Logeart I., Ravaud P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial // PLoS Clin. Trials. 2007 Mar 9. 2(3):e9. doi: 10.1371/journal.pctr.0020009.
 11. Zheng X.Q., Li K., Wei Y.D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroid for treatment of shoulder pain: a systematic review and meta-analysis // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2014 Oct. 95(10):1824-1831. doi: 10.1016/j.apmr.2014.04.024. Epub. 2014 May 16.
 12. Sun Y., Chen J., Li H. et al. Steroid Injection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents for Shoulder Pain: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Medicine (Baltimore). 2015 Dec. 94(50):e2216. doi: 10.1097/MD.0000000000002216.
 13. Dean B.J., Lostis E., Oakley T. et al. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon // Semin Arthritis Rheum. 2014 Feb. 43(4):570-576. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006. Epub. 2013 Sep 26.
 14. Pace C.S., Blanchet N.P., Isaacs J.E. Soft Tissue Atrophy Related to Corticosteroid Injection: Review of the Literature and Implications for Hand Surgeons // J. Hand Surg. Am. 2018 Jun. 43(6):558-563. doi: 10.1016/j.jhssa.2018.03.004. Epub. 2018 Apr 3.
 15. Schneider B., Zheng P., Mattie R., Kennedy D.J. Safety of epidural steroid injections // Expert. Opin. Drug. Saf. 2016 Aug. 15(8):1031-1039. doi: 10.1080/14740338.2016.1184246. Epub. 2016 May 13.
 16. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно? // Современная ревматология. 2018. 12(3):40-52.
 17. Byun S.D., Park D.H., Hong Y.H. et al. The Additive Effects of Hyaluronidase in Subacromial Bursa Injections Administered to Patients with Peri-Articular Shoulder Disorder // Ann. Rehabil. Med. 2012. 36:105-111. doi: 10.5535/arm.2012.36.1.105.
 18. Chou W.Y., Ko J.Y., Wang F.S. et al. Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Shoulder Elbow Surg. 2010. 19(4):557-563. doi: 10.1016/j.jse.2009.08.006.
 19. Удовика М.И., Жилев Е.В., Аношенкова О.Н. Эффективность локальных инъекций гиалуроната натрия в терапии заболеваний мягких околоуставных тканей // Поликлиника. 2017. 2:98-104.
 20. Blaine T., Moskowitz R., Udell J. et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study // J. Bone Joint Surg. Am. 2008 May. 90(5):970-979. doi: 10.2106/JBJS.F.01116.
 21. Saito S., Furuya T., Kotake S. Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2010 Jul. 62(7):1009-1018. doi: 10.1002/acr.20174.
 22. Castricini R., Longo U.G., De Benedetto M. et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial // Am. J. Sports Med. 2011 Feb. 39(2):258-265. doi: 10.1177/0363546510390780. Epub. 2010 Dec 15.
 23. Riboh J.C., Saltzman B.M., Yanke A.B. et al. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis // Am. J. Sports Med. 2016 Mar. 44(3):792-800. doi: 10.1177/0363546515580787. Epub. 2015 Apr 29.
 24. Andia I., Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2013. 9(12):721-730. doi: 10.1038/nrrheum.2013.141.
 25. Krüger J.P., Hondke S., Endres M. et al. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells // J. Orthop. Res. 2012. 30(6):845-852. doi: 10.1002/jor.22005.

26. Griffiths S., Baraniak P.R., Copland I.B. et al. Human platelet lysate stimulates high-passage and senescent human multipotent mesenchymal stromal cell growth and rejuvenation in vitro // Cytotherapy. 2013. 15(12):1469-1483. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.05.020.
27. Kothari S.Y., Srikumar V., Singh N. Comparative Efficacy of Platelet Rich Plasma Injection, Corticosteroid Injection and Ultrasonic Therapy in the Treatment of Periarthritis Shoulder // J. Clin. Diagn. Res. 2017 May. 11(5):RC15-RC18. doi: 10.7860/JCDR/2017/17060.9895.
28. Kim S.J., Kim E.K., Kim S.J. et al. Effects of bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma on patients with partial tear of the rotator cuff tendon // J. Orthop. Surg. Res. 2018 Jan 3. 13(1):1. doi: 10.1186/s13018-017-0693-x.
29. Nejati P., Ghahremaninia A., Naderi F. et al. Treatment of Subacromial Impingement Syndrome: Platelet-Rich Plasma or Exercise Therapy. A Randomized Controlled Trial // Orthop. J. Sports Med. 2017 May 19. 5(5):2325967117702366. doi: 10.1177/2325967117702366. eCollection 2017 May.
30. Von Wehren L., Blanke F., Todorov A. et al. The effect of subacromial injections of autologous conditioned plasma versus cortisone for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2016 Dec. 24(12):3787-3792. doi: 10.1007/s00167-015-3651-3. Epub. 2015 May 28.
31. Hussain N., Johal H., Bhandari M. An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics — a review of the literature // SICOT J. 2017. 3:57. doi: 10.1051/sicotj/2017036. Epub. 2017 Oct 9.
32. Scheibel M., Habermeyer P. A modified Mason-Allen technique for rotator cuff repair using suture anchors // Arthroscopy. 2003 Mar. 19(3):330-333. doi: 10.1053/jars.2003.50079.
33. Sheean A.J., Hartzler R.U., Burkhart S.S. Rotator Cuff Repair: Single Row Repair Versus Double Row Repair and Superior Capsular Reconstruction // Sports Med. Arthrosc. Rev. 2018 Dec. 26(4):171-175. doi: 10.1097/JSA.0000000000000228.
34. Архипов С.В. Артроскопическая субакромиальная декомпрессия при «импинджмент-синдроме» плечевого сустава у спортсменов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 1997. (4):37-41.
35. Pill S.G., Walch G., Hawkins R.J. et al. The role of the biceps tendon in massive rotator cuff tears // Instr. Course Lect. 2012. 61:113-120.
36. Angelo R.L. Surgical Management of Proximal Long Head Biceps Tendon Disorders // Sports Med. Arthrosc. Rev. 2018 Dec. 26(4):176-180. doi: 10.1097/JSA.0000000000000197.



Гиалуром Гиалуром Тендон Гиалуром CS

Три шага к полноценной жизни



- 2% натрия гиалуроната, стабилизированные маннитолом
- Для внутрисуставного и околосухжильного введения
- Курс терапии — 1-2 инъекции



- Уникальный состав — комбинация натрия гиалуроната 60 мг и хондроитина сульфата 90 мг
- Доставка 100% действующих веществ непосредственно к пораженному хрящу
- Курс терапии — 1 инъекция



Информация предназначена только для специалистов здравоохранения в рамках специализированных научных и образовательных мероприятий

Владелец РУ Румалон: ЕООД «РОБАФАРМ», Болгария
 Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.РЛ, Румыния
 Представительство в РФ: Rompharm Company
 121596, г. Москва, Ул. Горбунова, д.2, стр. 204, офис 623
 Тел./факс: (495) 787-78-44, (495) 269-00-39



ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ

Эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов широко используется при лечении остеоартрита в тех случаях, когда консервативная терапия оказывается неэффективной. У большинства больных эндопротезирование позволяет купировать боль и восстановить функцию сустава. Однако примерно 20% пациентов продолжают испытывать хроническую боль в области операции. В настоящем обзоре рассматриваются вопросы эпидемиологии и патогенеза хронической послеоперационной боли, а также возможности ее предупреждения

Эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов — наиболее популярный в мире метод хирургического лечения остеоартрита (ОА). ОА — распространенное прогрессирующее заболевание суставов, оно характеризуется хронической болью, потерей качества жизни и неизбежной инвалидизацией [1]. К сожалению, современные методы консервативной терапии, включающие применение обезболивающих препаратов, медленнодействующих противовоспалительных средств (МДПВС, хондропротекторы), локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК), гиалуроновой кислоты (ГлК) и обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП), а также большое число физиотерапевтических методов, далеко не всегда приводят к успеху и тормозят развитие болезни [2]. Следует учесть, что выраженная клиника ОА, которая становится причиной обращения к ревматологу или хирургу-ор-

топеду, часто развивается на тех стадиях заболевания, когда уже имеются выраженные структурные изменения и добиться кардинального улучшения состояния пациента с помощью лекарств уже невозможно.

В том случае когда консервативная терапия малоэффективна, сохраняется выраженная боль и есть серьезное нарушение функции сустава, показано проведение хирургической коррекции. По статистике, в США ежегодно проводится около 900 тыс. тотальных эндопротезирований коленного (ТЭКС) и тазобедренного (ТЭТБС) суставов. В Великобритании число этих операций составляет около 200 тыс. [2, 3, 4]. Россия быстро догоняет ведущие западные страны по хирургической активности при ОА: у нас делают около 180 тыс. подобных операций в год.

Отработанная техника операций, использование современных высокотехнологичных эндопротезов и методов их фиксации, активная программа профилактики пери-



**Глемба
Ксения
Евгеньевна**

аспирант ФГБНУ НИИР
им. В. А. Насоновой,
Москва



**Макаров
Максим
Анатольевич**

к. м. н., заведующий
лабораторией
ревматоортопедии
и реабилитации
ФГБНУ НИИР
им. В. А. Насоновой,
Москва



**Каратеев
Андрей
Евгеньевич**

д. м. н., заведующий
лабораторией
патофизиологии боли
и полиморфизма
скелетно-мышечных
заболеваний
ФГБНУ НИИР
им. В. А. Насоновой,
Москва

операционных хирургических осложнений (септических, тромбоэмболических и др.) делают ТЭКС и ТЭТБС эффективными и относительно безопасными методами лечения ОА. Так, недавно были опубликованы данные С. Kahlenberg и соавт. [5], которые оценили удовлетворенность больных после ТЭКС. Был проведен метаанализ 208 исследований (всего 95 560 больных), где оценка результатов проводилась прежде всего на основании таких параметров, как снижение боли в прооперированном суставе и восстановление его функции. В 84% изученных работ было отмечено, что более 80% пациентов довольны исходом операции. К сожалению, здесь есть определенные проблемы, и одна из главных, которая привлекает в последнее время активное внимание мирового

медицинского сообщества, — это послеоперационная боль (ПОБ). Когда пациент направляется на операцию эндопротезирования, он рассчитывает получить облегчение страданий. Но у примерно 20% лиц, перенесших ТЭКС и ТЭТБС, боль в области операции сохраняется или даже усиливается. Этот вопрос настолько актуален, что международная ассоциация по изучению боли (IASP) объявила 2017 год «годом борьбы с послеоперационной болью» [6].

Недавно был опубликован обзор V. Wylde и соавт. [6], специально посвященный проблеме ПОБ. Согласно серии наблюдательных исследований, частота этого осложнения колеблется от 10 до 34% в зависимости от популяции и длительности наблюдения (от 6 до 60 месяцев после ТЭКС).

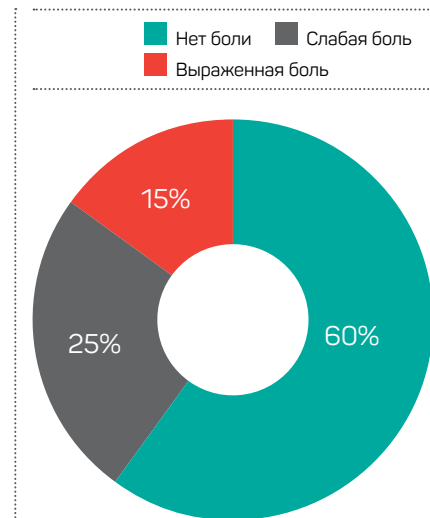


Рис. 1
Наличие хронической послеоперационной боли после ТЭКС: наблюдение когорты из 662 больных на протяжении 3–4 лет. Адаптировано из работы V. Wylde и соавт. [8]

Например, R. Bourne и соавт. [7] в течение 12 месяцев проследили развитие ПОБ у 1703 больных, перенесших ТЭКС. Оказалось, что 19% пациентов не удовлетворены результатом операции. V. Wylde и соавт. [8] оценили состояние 662 больных через 3–4 года после ТЭКС (рис. 1). Лишь 66% из них не испытывали боли в области операции. В то же время 25% жаловались на умеренно выраженные болевые ощущения, а еще у 15% боль была столь же интенсивной или даже сильнее, чем до оперативного вмешательства. Близкие данные были получены S. Liu и соавт. [9], наблюдавшими когорту из 1030 больных, перенесших ТЭКС и ТЭТБС в 2006–2009 годах. Через 12 месяцев после операции 46% из них испытывали боль, причем ее средняя выраженность по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) составила 3 балла. Каждый случай ПОБ — это инвалидизированный пациент с катастрофическим снижением качества жизни, разочарованный в совре-

менной медицине. Необходимость приема анальгетиков, реабилитации и социальной поддержки приводит к значительным финансовым потерям. По данным британских ученых, только обследование одного пациента с ПОБ обходится в среднем в 5000€ [10].

Очень типичны данные R. Namba и соавт. [11], которые оценили потребление разных анальгетиков у 12 859 больных, перенесших ТЭТБС, через 6–12 месяцев после операции. Согласно полученным данным, 41% продолжали прием неопиоидных анальгетиков (преимущественно НПВП), а 23% — опиоидов. Эти цифры убедительно показывают, как много пациентов имеют ПОБ и нуждаются в серьезном контроле болевых ощущений.

Что является причиной развития ПОБ? По современным представлениям, патогенез этого сложен и имеет много компонентов. Их можно разделить на три большие группы:

- / связанные с хирургическими осложнениями;
- / связанные с сопутствующей патологией;
- / связанные с исходно имеющейся хронической болью.

Первая группа причин определяется ошибками и проблемами при проведении хирургического вмешательства. К ним относятся нестабильность эндопротеза, подпротезный перелом кости, а также септические осложнения. К счастью, данные проблемы в настоящее время возникают редко, не более чем в 1–2% случаев. В то же время частота осложнений эндопротезирования может возрастать у лиц пожилого возраста с избыточным весом, выраженной коморбидностью, системными заболеваниями и иммунодефицитом [12, 13, 14].

Ухудшить результаты оперативного лечения может гетеротопическая оссификация (ГО) — процесс массивного отложения кальцинатов в

мягких тканях (мышцах, связках, фасциях), что может вызвать ограничение движений и боль в области эндопротеза. Причина этого осложнения до конца не выяснена. Предполагают, что его развитие связано с грубыми манипуляциями, приводящими к повреждению мягких тканей, формированию гематом, воспалительной реакции и активации факторов роста, таких как TGF-β, FGF и VEGF, а также костных морфогенетических пептидов (BMPs) [15, 16].

Вторая группа причин определяется множественностью поражения элементов опорно-двигательного аппарата, которая наблюдается на поздних стадиях ОА, особенно у пожилых больных. Возникающие при разрушении сустава функциональные нарушения приводят к изменению биомеханики всей конечности, в том числе коллатеральной. При этом возникает ОА других суставов, поражение связочного аппарата (тендинит, тендовагинит, бурсит, энтезопатия), а также боль в спине [17]. Так, одной из важных причин появления боли после ТЭКС может стать энтезопатия этой области, в частности «гусиной лапки» [18], а после ТЭТБС — хроническая боль в области трохантера (трохантерит) [19].

Дегенеративно-воспалительные изменения позвоночника (остеофитоз, грыжи дисков, стеноз позвоночного канала, асептический остеоит позвонков) способствуют появлению интенсивной боли с иррадиацией по ходу конечности. Такая ситуация характерна, например, для известного синдрома «тазобедренный сустав — позвоночник» (hip-spine syndrome), развитие которого определяется сопряженными нарушениями биомеханики [20, 21].

Большое значение в развитии ПОБ придается метаболическим нарушениям, и прежде всего ожирению. Это серьезная коморбидная пато-

логия, оказывающая значительное влияние на развитие и прогрессирование ОА, особенно коленных суставов [22]. Без сомнений, ожирение следует рассматривать как один из основных факторов риска ПОБ. С одной стороны, избыточный вес существенно повышает нагрузку на прооперированный сустав и сопряженные структуры, провоцируя биомеханические нарушения и повреждение элементов связочного аппарата, с другой — избыточная жировая ткань является мощным источником системной воспалительной активности. Нарушение кровоснабжения и токсическое действие свободных жирных кислот приводит к некробиотическим изменениям и массивным некрозам адипоцитов. Это, в свою очередь, приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов жировой ткани — адипокинов и активации макрофагов, сопровождающейся синтезом ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и других цитокинов, а также системным повышением концентрации СРБ [23]. Системное воспаление оказывает негативное влияние на репарацию тканей после хирургического вмешательства, провоцирует неоангиогенез и рост остеофицитов [24]. Так, недавно M. Ploeger и соавт. [25] представили обзор 5 исследований, в которых изучалось влияние ожирения на исходы ТЭКС. Хотя представленные данные были достаточно спорными и гетерогенными, в целом они показывают негативное влияние избыточного веса на ранние послеоперационные осложнения: инфекции, заживление раны, необходимость ранней ревизии и др. Также ожирение ассоциировалось с худшим функциональным исходом и развитием ПОБ. L. Воусе и соавт. [26] провели метаанализ 9 исследований, сравнив результаты ТЭКС у 624 больных с выраженным ожирением (средний ИМТ 45,0 кг/м²) и 9499 больных без избыточного веса

По данным R. Namba и соавт., из 12 859 больных, перенесших ТЭТБС, через 6–12 месяцев после операции 41% продолжали прием неопиоидных анальгетиков, а 23% — опиоидов. Эти цифры убедительно показывают, как много пациентов имеют ПОБ и нуждаются в серьезном контроле болевых ощущений

(средний ИМТ 26,5 кг/м²). Средний срок наблюдения после ТЭКС составил 4,8 лет. Было показано, что число осложнений, в том числе инфекционных, и необходимость в ревизии была достоверно выше у лиц с ожирением. Функциональный результат (по индексам KSOS и KSFS) также был хуже у больных с избыточным весом.

Третья причина, ассоциирующаяся с серьезным риском развития ПОБ, — уже существующая хроническая боль [27]. Хорошо известно, что боль при ОА может персистировать месяцами и годами, принимая характер хронической. При этой патологии причиной стойких болевых ощущений становится не только периферическое повреждение (изменения ткани сустава — синовит, остеоит, разрушение хряща и окружающих структур), но и изменения самой болевой системы. Длительное возбуждение ноцицепторов приводит к нейропластическим процессам на уровне нейронов задних рогов спинного мозга и выходящих отделов болевой систе-

мы. При этом возникает феномен центральной сенситизации (ЦС), при котором существенно снижается болевой порог. В этой ситуации даже небольшое периферическое раздражение может приводить к появлению интенсивной боли [28]. Так, P. Puolakka и соавт. [29], оценив состояние 855 больных, перенесших ТЭКС, показали, что наличие выраженной предоперационной боли увеличивает риск ПОБ почти в 10 раз. T. Kurien и соавт. [30] определили выраженность ЦС (с помощью опросника PainDETECT) у 50 больных перед ТЭКС. Позитивный тест (наличие боли, связанной с ЦС) четко коррелировал с большей частотой ПОБ через 6 месяцев (p<0,0001). V. Wylde и соавт. [31] оценили результаты ТЭТБС у 241 и ТЭКС у 232 больных в зависимости от тяжести рентгенологических изменений и наличия распространенной гипералгезии (признак ЦС). Было показано, что больные с менее выраженными структурными изменениями суставов и более выраженной гипералгезией имели худшие

результаты оперативного лечения. Нельзя забывать и о психологических аспектах. Негативный настрой пациентов на операцию, наличие депрессии и тревожности, «катастрофизация» своего состояния способствуют ухудшению послеоперационного состояния, снижают эффективность реабилитации и ассоциируются с большим риском формирования ПОБ [32]. Так, A. Ali и соавт. [33] оценили влияние депрессии и тревожности на результаты ТЭКС у 186 больных при наблюдении до 6 лет. Было показано, что наличие психоэмоциональных нарушений ассоциировалось с почти 6-кратным повышением частоты неудовлетворенности исходом операции. Близкие данные получили A. Jones и соавт. [34], оценившие воздействие исходной депрессии и тревожности у 107 пациентов, перенесших ТЭКС.

Принципиальное значение в развитии гиперчувствительности к боли могут иметь генетические механизмы: мутации генов, отвечающих за образование нейромедиаторов, рецепторов и ионных каналов нейронов [35]. Так, Belfer I. и соавт. [36] выделили 5 генетических маркеров: GCH1, KCNS1, SCN9A, COMT и OPRM1, наличие которых было связано с появлением ПОБ. GCH1 отвечает за фермент GTP-циклогидролазу, подавляющий синтез тетрагидробиоптерина (BH4), важного кофактора в синтезе катехоламинов, серотонина и оксида азота и, соответственно, модулятора периферической невропатической и воспалительной боли. При этом GCH1 наиболее хорошо воспроизводится среди других генов человека, отвечающих за боль. KCNS1 кодирует образование α-субъединицы калиевого канала Kv9.1, отвечающего за возбудимость нейронов. Есть данные, что аллель KCNS1 является маркером хронизации боли. Его мутация SNP rs734784, определяющая

замену единственной аминокислоты (валин), связана с более высоким уровнем боли после операций на позвоночнике. SCN9A связан с синтезом α -субъединицы натриевого канала Nav1.7, ответственен за различные наследственные нарушения ноцицептивной системы. Мутации SCN9A могут сопровождаться полным отсутствием боли или, напротив, вызывать сильную эпизодическую боль в конечностях, а также определять снижение болевого порога. COMT — один из наиболее известных «генов боли», отвечающий за образование фермента катехоламин-О-метилтрансферазы. Его активность определяет катаболизм нейромедиаторов — катехоламинов: допамина, норадреналина и адреналина. Самыми удобными для оценки вариантами COMT могут быть rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680, которые встречаются достаточно часто — от 32 до 39% популяции. OPRM1 определяет синтез белков μ -опиоидного рецептора для эндорфинов и опиоидных анальгетиков. Ученые выяснили, что мутация OPRM1 rs1799971 ассоциируется с более низким болевым порогом и высокой чувствительностью к боли. Эта мутация встречается примерно у 20% людей.

ПРОФИЛАКТИКА ПОБ: КОНТРОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Один из основных методов профилактики ПОБ — эффективное обезболивание в пред- и послеоперационном периоде. Даже при наличии центральной составляющей боли уменьшение периферической ноцицептивной стимуляции способно оказать позитивное влияние на выраженность хронической боли [37]. По мнению ведущих экспертов, успех обезболивания зависит от мультимодального подхода: использования средств, воздействующих на разные звенья патогенеза боли. Это положение представлено

в недавно опубликованных рекомендациях по периоперационному обезболиванию при эндопротезировании корейского (KKRR) и испанского (SECOT-GEDOS) обществ хирургов-ортопедов. В обоих документах, кроме применения эпидуральной и локальной анестезии, опиоидов и центральных анальгетиков, настоятельно рекомендуется применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [38, 39].

НПВП широко используют при лечении ОА. Блокируя фермент циклооксигеназу-2, они предупреждают образование простагландина E2, который играет ключевую роль в формировании периферической и центральной сенситизации. НПВП подавляют локальное воспаление, вызывающее постоянную активацию ноцицепторов [40]. Кроме этого, НПВП способны блокировать развитие неопиоидного рецептора для эндорфинов и опиоидных анальгетиков. Ученые выяснили, что мутация OPRM1 rs1799971 ассоциируется с более низким болевым порогом и высокой чувствительностью к боли. Эта мутация встречается примерно у 20% людей.

Участие ЦС в развитии ПОБ предполагает использование в комплексной программе обезболивания после ТЭКС и ТЭТБС препаратов, влияющих на центральные механизмы формирования боли. Так, имеются данные о повышении уровня анальгезии и снижении потребности в опиоидах у пациентов, получавших в периоперационном периоде габапентиноиды и дулоксетин [42, 43]. Принципиальное значение в предупреждении ПОБ придается ранней активации пациентов, применению комплексных реабилитационных программ, а также физиотерапии. Так, криотерапия, чрескожная электронейростимуляция, лечебная физкультура и другие немедикаментозные методы способны снизить интенсивность боли и улучшить функциональное восстановление после хирургического вмешательства [44, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая ПОБ — серьезная проблема для современной хирургии. Она отмечается более чем у 20% больных после ТЭКС и ТЭТБС. Это многофакторное осложнение, которое связано с течением ОА, особенностями восприятия боли, наличием патологии других отделов скелетно-мышечной системы. Важную роль в предупреждении ПОБ имеет комплексный контроль боли, медицинская реабилитация и физиотерапия в послеоперационном периоде.

Литература

- Dadabo J., Fram J., Jayabalan P. Noninterventional Therapies for the Management of Knee Osteoarthritis // J. Knee Surg. 2019 Jan. 32(1):46-54. doi: 10.1055/s-0038-1676107. Epub. 2018 Nov 26.
- O'Neill T.W., McCabe P.S., McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2018 Apr. 32(2):312-326. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.007. Epub. 2018 Nov 22.
- Price A.J., Alvand A., Troelsen A. et al. Knee replacement // Lancet. 2018 Nov 3. 392(10158):1672-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32344-4.
- Ferguson R.J., Palmer A.J., Taylor A. et al. Hip replacement // Lancet. 2018 Nov 3. 392(10158):1662-1671. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31777-X.
- Kahlenberg C.A., Nwachukwu B.U., McLawhorn A.S. et al. Patient Satisfaction After Total Knee Replacement: A Systematic Review // HSS J. 2018 Jul. 14(2):192-201. doi: 10.1007/s11420-018-9614-8. Epub. 2018 Jun 5.
- Wylde V., Beswick A., Bruce J. et al. Chronic pain after total knee arthroplasty // EFORT Open Rev. 2018 Aug 16. 3(8):461-470. doi: 10.1302/2058-5241.3.180004. eCollection 2018 Aug.
- Bourne R., Chesworth B., Davis A. et al. Patient Satisfaction after Total Knee Arthroplasty. Who is Satisfied and Who is Not? // Clin. Orthop. Relat. Res. 2010. 468:57-63.
- Wylde V., Hewlett S., Learmonth I., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants // Pain. 2011. 152(3):566-572.
- Liu S.S., Buvanendran A., Rathmell J.P. et al. A cross-sectional survey on prevalence and risk factors for persistent postsurgical pain 1 year after total hip and knee replacement // Reg. Anesth. Pain. Med. 2012 Jul-Aug. 37(4):415-422. doi: 10.1097/AAP.0b013e318251b688.
- Kassam A., Dieppe P., Toms A.D. An analysis of time and money spent on investigating painful Total Knee Replacements // B. J. Med. Pract. 2012. 5:a526.

- Namba R.S., Inacio M.C., Pratt N.L. et al. Postoperative opioid use as an early indication of total hip arthroplasty failure // Acta Orthop. 2016 Jul. 87(Suppl 1):37-43. doi: 10.1080/17453674.2016.1181820. Epub. 2016 May 11.
- Sodhi N., Anis H.K., Coste M. et al. A Nationwide Analysis of Preoperative Planning on Operative Times and Postoperative Complications in Total Knee Arthroplasty // J. Knee Surg. 2019 Feb 20. doi: 10.1055/s-0039-1677790. [Epub. ahead of print]
- Courtney P.M., Boniello A.J., Berger R.A. Complications Following Outpatient Total Joint Arthroplasty: An Analysis of a National Database // J. Arthroplasty. 2017 May. 32(5):1426-1430. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.055. Epub. 2016 Dec 14.
- Carter J., Springer B., Curtin B.M. Early complications of revision total knee arthroplasty in morbidly obese patients // Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. 2019 Feb 22. doi: 10.1007/s00590-019-02403-9. [Epub. ahead of print]
- Cai L., Wang Z., Luo X. et al. Optimal strategies for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A network meta-analysis // Int. J. Surg. 2019 Feb. 62:74-85. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.12.011. Epub. 2019 Jan 4.
- Dey D., Wheatley B.M., Cholok D. et al. The traumatic bone: trauma-induced heterotopic ossification // Transl. Res. 2017 Aug. 186:95-111. doi: 10.1016/j.trsl.2017.06.004. Epub. 2017 Jun 15.
- Vaz S., Ferreira T.C., Salgado L., Paycha F. Bone scan usefulness in patients with painful hip or knee prosthesis: 10 situations that can cause pain, other than loosening and infection // Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. 2017 Feb. 27(2):147-156. doi: 10.1007/s00590-016-1884-6. Epub. 2016 Nov 30.
- Ariff MAM, Ros MIAC, Yahaya NHM. Painful Pes Anserine Bursitis Following Total Knee Replacement Surgery: Two cases // Sultan Qaboos Univ. Med. J. 2018 Feb. 18(1):e97-e99. doi: 10.18295/squmj.2018.18.01.016. Epub. 2018 Apr 4.
- Capogna B.M., Shenoy K., Youm T., Stuchin S.A. Tendon Disorders After Total Hip Arthroplasty: Evaluation and Management // J. Arthroplasty. 2017 Oct. 32(10):3249-3255. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.015. Epub. 2017 Apr 27.
- Padgett D.E. Simplifying the Hip-Spine Relationship for Total Hip Arthroplasty: What Do I Need to Do Differently Intraoperatively? // J. Arthroplasty. 2019 Jan 10. pii: S0883-5403(19)30010-5. doi: 10.1016/j.arth.2019.01.003. [Epub. ahead of print]
- Miyagi M., Fukushima K., Inoue G. et al. Hip-spine syndrome: cross-sectional study of spinal alignment in patients with coxalgia // Hip Int. 2019 Jan. 29(1):21-25. doi: 10.1177/1120700018803236. Epub. 2018 Oct 14.
- Kulkarni K., Karssiens T., Kumar V., Pandit H. Obesity and osteoarthritis //

- Maturitas. 2016 Jul. 89:22-28. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.04.006. Epub. 2016 Apr 11.
- Belluzzi E., El Hadi H., Granzotto M. et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis // J. Cell. Physiol. 2017 Aug. 232(8):1971-1978. doi: 10.1002/jcp.25716. Epub. 2017 Mar 3.
- Hurwit D.J., Trehan S.K., Cross M.B. New Joints, Same Old Weight: Weight Changes After Total Hip and Knee Arthroplasty // HSS J. 2016 Jul. 12(2):193-195. doi: 10.1007/s11420-015-9481-5. Epub. 2015 Dec 8.
- Ploeger M.M., Müller N.H., Wirtz D.C., Kohlhof H. Obesity in Revision Total Knee Arthroplasty - a Systematic Review and Legal Assessment // Z. Orthop. Unfall. 2018 Aug. 156(4):436-442. doi: 10.1055/a-0590-5340. Epub. 2018 Apr 18.
- Boyce L., Prasad A., Barrett M. et al. The outcomes of total knee arthroplasty in morbidly obese patients: a systematic review of the literature // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2019 Feb 16. doi: 10.1007/s00402-019-03127-5. [Epub. ahead of print]
- Baert I.A., Lluich E., Mulder T. et al. Does pre-surgical central modulation of pain influence outcome after total knee replacement? // A systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2016 Feb. 24(2):213-223. doi: 10.1016/j.joca.2015.09.002. Epub. 2015 Sep 14.
- Salaffi F. et al. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway // Pain Res. Manag. 2018 Feb 7. 2018:8564215.
- Puolakka P.A., Rorarius M.G., Roviola M. et al. Persistent pain following knee arthroplasty // Eur. J. Anaesthesiol. 2010 May. 27(5):455-460. doi: 10.1097/EJA.0b013e328335b31c.
- Kurien T., Arendt-Nielsen L., Petersen K.K2. et al. Preoperative Neuropathic Pain-like Symptoms and Central Pain Mechanisms in Knee Osteoarthritis Predicts Poor Outcome 6 Months After Total Knee Replacement Surgery // J. Pain. 2018 Nov. 19(11):1329-1341. doi: 10.1016/j.jpain.2018.05.011. Epub. 2018 Jun 18.
- Wylde V., Sayers A., Odutola A. et al. Central sensitization as a determinant of patients' benefit from total hip and knee replacement // Eur. J. Pain. 2017 Feb. 21(2):357-365. doi: 10.1002/ejp.929. Epub. 2016 Aug 24.
- Hanusch B.C., O'Connor D.B., Ions P., Scott A., Gregg P.J. Effects of psychological distress and perceptions of illness on recovery from total knee replacement // Bone Joint J. 2014 Feb. 96-B(2):210-216. doi: 10.1302/0301-620X.96B2.31136.
- Ali A., Lindstrand A., Sundberg M., Flivik G. Preoperative Anxiety and Depression Correlate with Dissatisfaction after Total Knee Arthroplasty: A Prospective Longitudinal Cohort Study of 186 Patients, With 4-Year Follow-Up // J. Arthroplasty. 2017 Mar. 32(3):767-770. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.033. Epub. 2016 Sep 3.
- Jones A.R., Al-Naseer S., Bodger O. et al. Does pre-operative anxiety and/or depression

- affect patient outcome after primary knee replacement arthroplasty? // Knee. 2018 Dec. 25(6):1238-1246. doi: 10.1016/j.knee.2018.07.011. Epub. 2018 Aug 16.
- James S.K. Chronic postsurgical pain: is there a possible genetic link? // Br. J. Pain. 2017 Nov. 11(4):178-185. doi: 10.1177/2049463717723222. Epub. 2017 Jul 28.
- Belfer I., Greco C.M., Lokshin A. et al. The design and methods of genetic studies on acute and chronic postoperative pain in patients after total knee replacement // Pain Med. 2014 Sep. 15(9):1590-1602. doi: 10.1111/pme.12487. Epub. 2014 Jul 8.
- Puig M.M. Can we prevent acute pain becoming chronic? // J. Pain Palliat Care Pharmacother. 2013 Aug. 27(3):284-285. doi: 10.3109/15360288.2013.817499. Epub. 2013 Aug 2.
- Guidelines for the Management of Postoperative Pain after Total Knee Arthroplasty. Korean Knee Society // Knee Surg. Relat. Res. 2012. 24(4):201-207. http://dx.doi.org/10.5792/ksrr.2012.24.4.201 pISSN 2234-0726 eISSN 2234-2451.
- Ruiz Ibán M.A., Maculé F., Torner P. et al. SECOT-GEDOS consensus on pre-surgical pain management in knee and hip arthroplasty // Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol. 2015 May-Jun. 59(3):186-199. doi: 10.1016/j.recot.2014.09.005. Epub. 2014 Nov 27.
- Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L. et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? // Reumatismo. 2010. 62(3):172-188.
- Zhu X.T., Chen L., Lin J.H. Selective COX-2 inhibitor versus non-selective COX-2 inhibitor for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2018 Aug. 97(31):e11649. doi: 10.1097/MD.00000000000011649.
- Li F., Ma J., Kuang M. et al. The efficacy of pregabalin for the management of postoperative pain in primary total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis // J. Orthop. Surg. Res. 2017 Mar 24. 12(1):49. doi: 10.1186/s13018-017-0540-0.
- YaDeau J.T., Brummett C.M., Mayman D.J. et al. Duloxetine and Subacute Pain after Knee Arthroplasty when Added to a Multimodal Analgesic Regimen: A Randomized, Placebo-controlled, Triple-blinded Trial // Anesthesiology. 2016 Sep. 125(3):561-572. doi: 10.1097/ALN.0000000000001228.
- Rutherford R.W., Jennings J.M., Dennis D.A. Enhancing Recovery After Total Knee Arthroplasty // Orthop. Clin. North Am. 2017 Oct. 48(4):391-400. doi: 10.1016/j.ocl.2017.05.002. Epub 2017 Aug 8.
- Tedesco D., Gori D., Desai K.R. et al. Drug-Free Interventions to Reduce Pain or Opioid Consumption After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Surg. 2017 Oct 18. 152(10):e172872. doi: 10.1001/jamasurg.2017.2872. Epub. 2017 Oct 18.



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩА И СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ ВНУТРИСУСТАВНОМ ВВЕДЕНИИ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА НАТРИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОСТЕОАРТРИТА

Кабалык Максим Александрович

к. м. н, доцент Института терапии
и инструментальной диагностики ГБОУ ВО
Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток



Ключевые слова: остеоартрит, хондроитина сульфат натрия, внутрисуставные инъекции

До настоящего времени не сформирована общепринятая концепция патогенеза остеоартрита (ОА), которая способствовала бы разработке эффективной патогенетической консервативной терапии. В последние годы было установлено, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет важное значение в патогенезе ОА. Другие не менее важные участники патогенеза ОА — матриксные металлопротеиназы (MMPs), в частности девятая металлопротеиназа (MMP-9). Среди препаратов, применяемых для лечения ОА, в плане ингибирования MMPs и VEGF привлекает хондроитина сульфат натрия (ХС). Так, имеются сведения о возможности ХС оказывать ингибирующее влияние на системную экспрессию VEGF у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших сопутствующую терапию ХС по поводу ОА. Но отсутствуют исследования *in vivo*, направленные на уточнение потенциальных молекулярных механизмов ингибирования VEGF и MMPs в тканях суставов при ОА. Цель данного исследования — на животной модели ОА оценить влияние ХС на экспрессию MMP-9 и фактора роста эндотелия сосудов.

Остеоартрит — гетерогенное заболевание, при котором поражаются синовиальные суставы, принимающие активное участие в опорной и локомоторной функции организма. Развитие ОА приводит к значительному снижению качества жизни за счет формирования хронической боли, дисфункции пораженных суставов, что в конечном итоге ведет к необходимости тотального эндопротезирования, длительной реабилитации и необходимости социальной поддержки инвалидов [1]. Гетерогенность ОА заключается в фенотипическом разнообразии, которое реализуется на молекулярном и клеточном уровнях, формируя индивидуальный пейзаж болезни [2]. Понимание факта неоднородности когорты больных ОА привело к частичному раскрытию молекулярно-клеточных механизмов патогенеза остеоартрита. В частности, установлена роль провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, факторов транскрипции, принимающих активное участие в развитии и прогрессировании данного заболевания [3, 4]. Вместе с тем до настоящего времени не сформирована общепринятая концепция патогенеза ОА, которая способствовала бы разработке эффективной патогенетической консервативной терапии. В последние годы было установлено, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет важное значение в патогенезе ОА. В частности, известно, что концентрация VEGF в синовиальной жидкости прямо коррелирует с рентгенологическими, ультразвуковыми

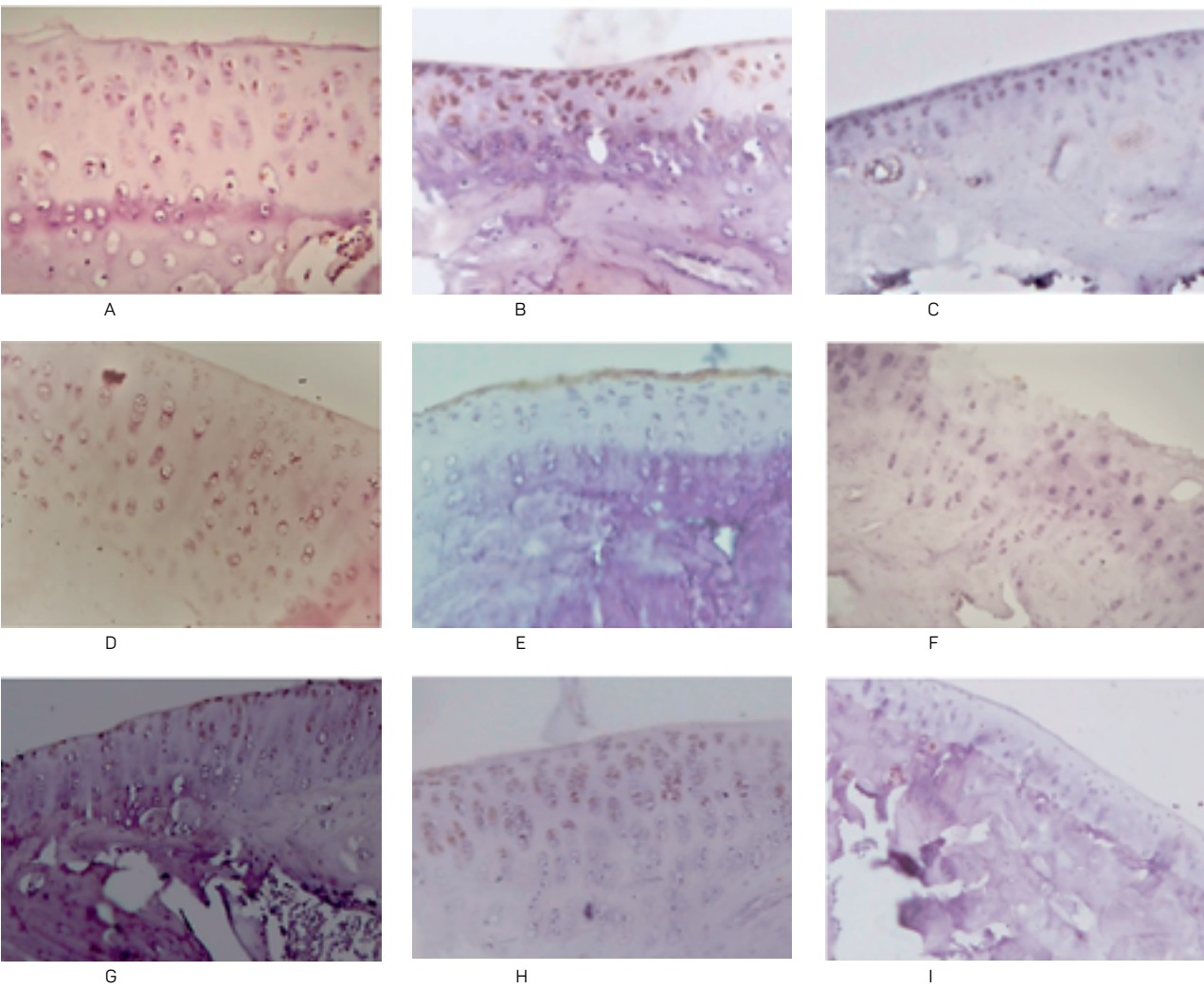
и клиническими проявлениями ОА [5]. В экспериментальных условиях на животной модели остеоартрита также были получены убедительные данные об увеличении экспрессии VEGF в суставном хряще по мере прогрессирования заболевания [6]. Патологические эффекты VEGF связаны с остеохондральной неоваскуляризацией суставного хряща (СХ), прогрессированием воспаления и дегенерации хряща и субхондральной кости (СХК) [7]. Ингибирование тканевой и системной экспрессии VEGF на животной модели ОА способствует адаптивной регенерации хряща, активации синтетической функции хондроцитов [8]. Эти данные подчеркивают важное значение роли VEGF в патогенезе ОА и рисуют вектор поиска лекарственных средств с антиваскулярными молекулярно-клеточными эффектами. Другие не менее важные участники патогенеза ОА — матриксные металлопротеиназы (MMPs), в частности девятая металлопротеиназа (MMP-9). Результаты метаанализа 10 исследований, включавших 458 пациентов с ОА и 295 здоровых контролей, продемонстрировали, что экспрессия MMP-9, участвующая в патогенезе остеоартрита [9], повышена в синовиальной жидкости и сыворотке крови больных ОА. Было убедительно показано, что экспрессия MMP-9 в суставном хряще больных ОА способствует дегенерации хрящевого матрикса и разрушению хрящевой пластинки [10]. Подчеркивается, что важной задачей современной фармакологии является разработка эффективных методов управления активностью MMPs, что будет способствовать сдерживанию разрушения СХ при ОА [11]. Среди препаратов, применяемых для лечения ОА, в плане ингибирования MMPs и VEGF привлекает хондроитина сульфат натрия (ХС). Так, имеются сведения о возмож-

ности ХС оказывать ингибирующее влияние на системную экспрессию VEGF у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших сопутствующую терапию ХС по поводу ОА [12]. Инкубация синовиальной оболочки, полученной от больного ОА, в среде с ХС показала антиангиогенный и противовоспалительный эффекты данного препарата [13]. Имеются данные о способности ХС восстанавливать баланс тканевой концентрации MMP-9 и тканевых ингибиторов MMPs [14]. S. Sandya и P. R. Sudhakaran (2007) показали, что лечение экспериментального артрита, вызванного коллагеном II типа, приводит к снижению концентрации и активности MMPs, главным образом MMP-9 [15]. Несмотря на всю важность результатов данного исследования, их трудно экстраполировать на ОА, который по механизмам своего развития кардинально отличается от коллагенового артрита. Таким образом, отсутствуют исследования *in vivo*, направленные на уточнение потенциальных молекулярных механизмов ингибирования VEGF и MMPs в тканях суставов при ОА. Цель исследования — на животной модели ОА оценить влияние ХС на экспрессию MMP-9 и фактора роста эндотелия сосудов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнительное экспериментальное исследование было проведено на 18 беспородных морских свинок обоего пола в возрасте 28–30 недель, массой 490–700 г, содержащихся в стандартных условиях вивария НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток. Протокол экспериментов был составлен в соответствии с Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях (принята Советом Европы в 1986 году), с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об

утверждении правил лабораторной практики», соответствует требованиям Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным (2000), одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Исходно животные были разделены случайным образом на 3 группы. В контрольной (6 животных) и опытных группах моделировали повреждение коленных суставов задних лап механическим путем через нанесение закрытой скарификационной травмы стерильной иглой. В контрольной группе животным внутрь пораженных суставов вводили физиологический раствор натрия хлорида по 0,5 мл 1 раз в 2 недели. Животным первой группы (6 морских свинок) через 2 недели после травмы вводили внутрисуставно 1 раз в 2 недели раствор бетаметазона (БМЗ) из расчета 0,1 мг/кг, во второй группе (6 морских свинок) проводилось внутрисуставное введение раствора хондроитина сульфата натрия (Артогистан, ООО «Гротекс», Россия) в дозе 2 мг на 1 кг веса животного 1 раз в 2 недели. Все инвазивные манипуляции, включая нанесение травмы, проводили под общей анестезией ксилозином (Рометар, Bioveta, Чешская Республика). Через 4, 6 и 8 недель (на 30, 45 и 60 сутки соответственно) передозировкой ксилозина из эксперимента выведены по 2 особи животных из каждой группы, после чего производили забор образцов суставов, поврежденных в начале эксперимента. Ткани фиксировали в 10-процентном нейтральном забуференном формалине (24 часа), декальцинировали в электролитном растворе (Biovitrum, Россия), по стандартному методу проводили заключение в парафин и получали срезы толщиной 5 мкм. Для выявления тканевой экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксной



металлопротеиназы-9 применяли иммуногистохимический метод с пероксидазной реакцией по общепринятому протоколу. В работе с материалом были использованы первичные моноклональные антитела, авидные к протеинам морских свинок anti-VEGF-A (Abcam, ab38909, США), anti-MMP-9 (Spring, E3660, США). Препараты оценивали с помощью микроскопа CX41 (Olympus, Япония), оснащенного цифровой камерой. Количественную оценку иммуногистохимической (ИГХ) реакции определяли, измеряя плотность преципитата и % положительных клеток гистохимической реакции. Морфометрию осуществляли с помощью программы ImageJ 4.1.

Статистический анализ результатов проводили с помощью Statistica 10.0 (StatSoft, США). Распределение показателей определяли с использованием медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]. Поскольку в изучаемых выборках распределение значений не соответствовало нормальному, для оценки достоверности различий при сравнении двух независимых групп переменных использовали z-критерий Манна — Уитни, двух зависимых — w-критерий Вилкоксона. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ тканевой экспрессии VEGF (рис. 1) и MMP-9 (см. рис. 2) поврежденных суставов показал

Рис. 1
Репрезентативные иллюстрации экспрессии VEGF в суставном хряще и субхондральной кости, полученные в ходе эксперимента. Фрагменты А–С — группа контроля; D–F — на фоне введения бетаметазона; G–I — на фоне введения хондроитина сульфата натрия. Фрагменты А, D, G — на 30 сутки; B, E, H — на 45 сутки, C, F, I — на 60 сутки. Иммуногистохимия, ув. x 200

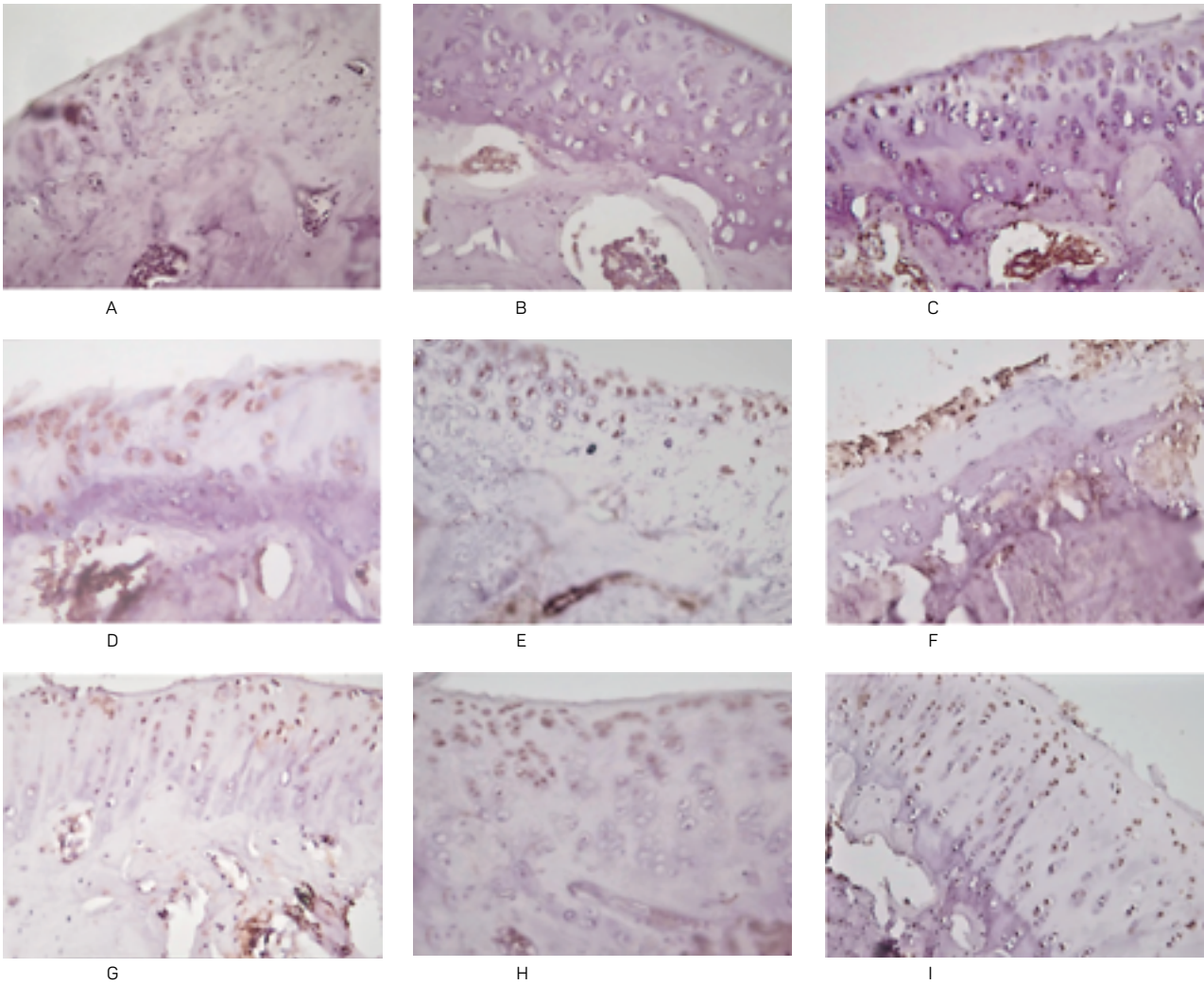


Рис. 2
Репрезентативные иллюстрации экспрессии MMP-9 в суставном хряще и субхондральной кости, полученные в ходе эксперимента. Фрагменты А–С – группа контроля; D–F – на фоне введения бетаметазона; G–I – на фоне введения хондроитина сульфата натрия. Фрагменты А, D, G – на 30 сутки; B, E, H – на 45 сутки, C, F, I – на 60 сутки. Иммуногистохимия, ув. х 200

(табл.), что на 30 сутки эксперимента у животных, получавших БМЗ, отмечалось статистически значимое снижение числа VEGF-позитивных хондроцитов и оптической плотности (ОП) преципитатов (соответственно: $z=-2,3$, $p=0,02$; $z=-2,2$, $p=0,03$), увеличение количества MMP-9-положительных хондроцитов и ОП тканевой реакции на MMP-9 (соответственно: $z=3,3$, $p=0,0009$; $z=2,6$, $p=0,01$) относительно контроля. В группе животных, получавших ХС внутрисуставно, отмечались достоверно более высокие показатели количества положительных хондроцитов и реакции хряща на MMP-9 (соответственно: $z=3,5$, $p=0,00002$; $z=3,3$, $p=0,0009$; $z=2,5$, $p=0,01$; $z=2,7$, $p=0,008$) по сравнению

с контролем. В этой экспериментальной группе установлены достоверно более низкие значения числа VEGF- и MMP-9-позитивных хондроцитов (соответственно: $z=-3,3$, $p=0,0009$; $z=-2,5$, $p=0,01$), значимо более высокая плотность VEGF-положительных тканевых преципитатов ($z=3,3$, $p=0,0009$). Однако оптическая плотность депозитов VEGF в СХ статистически значимо не отличалась относительно группы БМЗ ($z=1,6$, $p=0,1$). На 45 день эксперимента в группе животных, получавших БМЗ, отмечалось статистически значимое снижение по сравнению с группой контроля количества VEGF-позитивных клеток и ОП преципитатов (соответственно: $z=-2,6$, $p=0,01$;

Таблица
Экспрессия VEGF и MMP-9 в суставном хряще исследуемых групп животных (Me [Q25; Q75])

Параметр, единицы измерения	Контроль (n=6)	Бетаметазон (n=6)	Хондроитина сульфат (n=6)
30 сутки			
VEGF-положительные клетки, %	74,0 [71,7; 79,3]	61,6 [57,6; 64,8]*	44,8 [41,6; 47,1]**
VEGF ОП преципитатов, у.е.	99,3 [95,0; 103,3]	76,0 [70,4; 81,7]*	102,7 [101,2; 108,1]·
MMP-9-положительные клетки, %	45,6 [42,1; 48,4]	94,3 [91,9; 95,8]*	89,5 [88,7; 92,1]**
MMP-9 ОП преципитатов, у.е.	81,9 [66,6; 97,3]	112,6 [106,4; 123,8]*	128,9 [121,9; 129,7]*
45 сутки			
VEGF-положительные клетки, %	93,2 [91,4; 94,5]·	54,0 [49,3; 57,6]*	44,8 [39,1; 50,2]**
VEGF ОП преципитатов, у.е.	143,9 [143,0; 151,6]·	110,8 [107,8; 112,6]**	105,2 [104,4; 109,8]*
MMP-9-положительные клетки, %	56,8 [54,0; 59,2]·	96,1 [94,1; 98,1]*	41,1 [39,8; 43,3]**
MMP-9 ОП преципитатов, у.е.	99,1 [80,3; 110,9]	107,5 [101,5; 112,3]·	87,2 [78,5; 95,7]**
60 сутки			
VEGF-положительные клетки, %	79,2 [71,0; 87,3]·	56,3 [51,3; 59,6]*	40,9 [37,9; 43,6]**
VEGF ОП преципитатов, у.е.	125,3 [123,9; 126,8]**	91,3 [83,6; 95,3]**	112,4 [98,9; 119,3]**
MMP-9-положительные клетки, %	51,8 [49,7; 56,9]·	53,4 [51,5; 56,3]**	45,3 [43,3; 47,6]**
MMP-9 ОП преципитатов, у.е.	125,3 [123,9; 126,8]**	135,9 [128,3; 143,9]**	112,9 [107,9; 117,6]**

Примечание:
* внутригрупповые различия по сравнению с исходными показателями на 30 сутки эксперимента статистически значимы при $p<0,05$;
· внутригрупповые различия по сравнению с показателями на 45 сутки эксперимента статистически значимы при $p<0,05$;
· различия по сравнению с контролем статистически значимы при $p<0,05$;
* различия по сравнению с группой животных, получавших бетаметазон, статистически значимы при $p<0,05$

$z=-3,3$, $p=0,0009$), увеличение количества хондроцитов, положительных к MMP-9 ($z=3,3$, $p=0,0009$). У животных, получавших в качестве экспериментального лечения интраартикулярно ХС, отмечались достоверное снижение количества VEGF- и MMP-9-позитивных хондроцитов, ОП VEGF преципитатов относительно контрольной группы (соответственно: $z=-3,3$, $p=0,00002$; $z=-3,5$, $p=0,00002$; $z=-3,3$, $p=0,0009$). По сравнению с группой БМЗ зафиксированы статистически значимо более низкие показатели количества хондроцитов, положительных по VEGF и MMP-9, ОП MMP-9-положительных депозитов в СХ (соответственно: $z=-2,5$, $p=0,00002$; $z=3,3$, $p=0,0009$; $z=2,4$, $p=0,02$).

В группе животных, получавших ХС внутрисуставно, отмечались достоверно более высокие показатели количества положительных хондроцитов и реакции хряща на MMP-9 по сравнению с контролем

На 60 день интраартикулярного введения БМЗ отмечалось статистически значимо более низкое число клеток, положительных на VEGF, и ОП депозитов относительно контрольной группы (соответственно: $z=-2,9$, $p=0,004$; $z=-3,3$, $p=0,0009$), значимо более высокая оптическая плотность MMP-9-положительных преципитатов ($z=2,5$, $p=0,01$). При этом количество MMP-9-положительных хондроцитов не имело достоверных различий относительно контроля ($z=0,8$, $p=0,4$). В группе животных, получавших ХС, зафиксировано достоверно более низкие показатели экспрессии VEGF и MMP-9, измеренные по числу позитивных клеток и ОП депозитов относительно контрольной группы (соответственно: $z=-3,6$, $p=0,00002$; $z=-2,9$, $p=0,004$; $z=-2,5$, $p=0,01$; $z=-2,5$, $p=0,01$) и животных, получавших БМЗ (соответственно: $z=-3,3$, $p=0,0009$; $z=-3,6$, $p=0,00002$; $z=2,5$, $p=0,01$).

Дана оценка динамики изменений тканевой экспрессии VEGF и MMP-9 в ходе эксперимента. В группе животных, не получавших лечение, на 45 день эксперимента достоверное увеличение числа VEGF и MMP-9-положительных хондроцитов, ОП VEGF преципитатов (соответственно: $w=2,5$, $p=0,02$; $w=2,6$, $p=0,009$; $w=2,5$, $p=0,01$), кроме ОП MMP-9 преципитатов ($w=1,1$, $p=0,3$). В конце эксперимента было отмечено повышение изучаемых показателей — количества MMP-9-положительных хондроцитов, ОП VEGF и MMP-9 преципитатов (соответственно: $w=2,3$, $p=0,03$; $w=2,9$, $p=0,004$; $w=2,6$, $p=0,009$), кроме числа VEGF-положительных клеток СХ ($w=-1,1$, $p=0,01$). Значимые различия через 45 суток у контрольных животных были обнаружены относительно снижения количества VEGF-позитивных клеток, ОП депозитов VEGF и MMP-9 (соответственно: $w=-2,3$, $p=0,03$; $w=-2,5$, $p=0,01$; $w=-2,5$, $p=0,01$).

Внутрисуставные инъекции ХС приводят к ингибированию экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов в хряще уже через 2 недели от начала лечения. ХС при внутрисуставном введении оказывает прямое влияние на молекулярные механизмы развития ОА, демонстрируя хондропротективный и антиангиопролиферативный потенциалы

На 45 день эксперимента в группе животных, получавших БМЗ, отмечалось статистически значимое снижение плотности тканевых депозитов MMP-9 ($w=-2,1$, $p=0,04$) и увеличение ОП депозитов VEGF ($w=2,5$, $p=0,01$). При этом количество хондроцитов, положительных по VEGF и MMP-9, не имело достоверных различий относительно исходных значений (соответственно: $w=-2,0$, $p=0,05$; $w=1,8$, $p=0,07$). В конце эксперимента в группе БМЗ зафиксировано по сравнению с исходными данными увеличение ОП преципитатов VEGF и MMP-9 (соответственно: $w=2,3$, $p=0,03$; $w=2,5$, $p=0,01$) и снижение числа MMP-9-позитивных клеток ($w=-2,5$, $p=0,01$); по сравнению с результатами 45 суток эксперимента установлено снижение ОП тканевых депозитов VEGF и числа позитивных хондроцитов по MMP-9 (соответственно: $w=-2,6$,

$p=0,01$; $w=2,5$, $p=0,01$), увеличение ОП MMP-9-позитивных преципитатов VEGF ($w=2,6$, $p=0,01$). При этом число VEGF-положительных хондроцитов статистически значимо не менялось по сравнению с 30 и 45 сутками эксперимента (соответственно: $w=-0,6$, $p=0,6$; $w=-1,8$, $p=0,07$).

У животных, получавших внутрисуставные инъекции ХС на фоне экспериментального ОА, на 45 суток эксперимента отмечено статистически значимое уменьшение количества клеток, положительных к MMP-9 и ОП ее тканевых преципитатов (соответственно: $w=-2,5$, $p=0,01$; $w=-2,6$, $p=0,01$), по сравнению с исходными данными. Показатели экспрессии VEGF с СХ при этом не имели достоверных различий (соответственно: $w=-0,6$, $p=0,6$; $w=-0,9$, $p=0,3$). На 60 сутки в этой группе животных зафиксиро-

вано значимое уменьшение числа хондроцитов, позитивных по MMP-9 и ОП ее тканевых депозитов (соответственно: $w=-2,6$, $p=0,01$; $w=-2,4$, $p=0,02$), по сравнению с исходными данными. Экспрессия VEGF с СХ при этом не имела статистически значимых различий по сравнению с исходными данными (соответственно: $w=-1,1$, $p=0,3$; $w=0,9$, $p=0,3$). В группе лечения ХС в конце по сравнению с промежуточными данными отмечено достоверное увеличение ОП MMP-9-позитивных хондроцитов ($w=2,5$, $p=0,01$), в то время как параметры экспрессии VEGF в хряще значимо не менялись ($p>0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение фенотипа хондроцитов определяется активацией внутриклеточных сигнальных каскадов, активирующих факторы транскрипции цитокинов, MMPs, факторов роста и дифференцировки. Так, в ответ на активацию внутриклеточного сигнального пути ядерного фактора транскрипции Nf-kB хондроциты начинают экспрессировать MMPs [16]. Это подтверждается полученными данными, согласно которым при моделировании ОА у животных в тканях суставов резко усиливается экспрессия MMP-9 — ключевой молекулы деградации хрящевого матрикса. Известно, что MMP-9 принимает участие в деградации молекул хрящевого матрикса [17], способствует поддержанию активации Nf-kB и экспрессии провоспалительных цитокинов [18]. В целях адаптации к проапоптотическим и провоспалительным стимулам хондроциты приобретают особый фенотип, отличный от нормального. Измененные фенотипически клетки утрачивают способность синтезировать полноценное межклеточное вещество. Не менее важный феномен в патоморфологии раннего ОА — неовас-

куляризация суставного хряща. Поскольку СХ в норме является бессосудистым, то появление эктопической васкуляризации несет новые патологические стимулы, приводящие к ремоделированию тканей суставов [19]. Можно предположить, что неоваскуляризация базальных отделов хряща вызвана ишемией СХК и ответной реакцией на нее ретикулоэндотелия с экспрессией ангиогенных факторов [20]. Этот универсальный механизм в норме лежит в основе адаптации тканей к гипоксии. Очевидно, что в данном случае этот феномен является патологическим, приводящим к эктопическому ангиогенезу СХ. Подтверждает это предположение гиперэкспрессия в СХ VEGF, ответственного за ангиогенез. В данном случае, кроме сосудистой, наблюдается экстравазальная экспрессия данного фактора роста, указывающая на измененный фенотип хондроцитов в ответ на ишемию. Известно, что эндотелиальный фактор роста экспрессируется тканями в условиях ишемии, обеспечивая вектор ангиогенеза [21]. Результаты проведенного исследования показали, что внутрисуставное введение хондроитина сульфата у животных с экспериментальным ОА приводит к существенному снижению экспрессии и сохранению низкого уровня VEGF в СХ на протяжении всего эксперимента. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, показавших, например, возможности ХС оказывать ингибирующее влияние на системную экспрессию VEGF у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших сопутствующую терапию ХС по поводу ОА [22]. В другом исследовании инкубация синовиальной оболочки, полученной от больного ОА, в среде с ХС показала антиангиогенный и противовоспалительный эффекты данного

препарата [23]. Экспрессия MMP-9 на фоне введения ХС усиливалась на 30 день эксперимента, но затем существенно уменьшалась. Это указывает на то, что действие ХС связано с его способностью восстанавливать баланс тканевой концентрации MMP-9 и тканевых ингибиторов MMPs [24]. Результаты исследований других авторов также показали, что лечение ХС экспериментального артрита приводит к снижению концентрации и активности MMP-9 [25]. Полученные данные подтверждают концепцию замедленной структурной модификации и объясняют необходимость пролонгированных курсов лечения ОА данным классом препаратов.

ВЫВОДЫ

На животной модели ОА установлено, что внутрисуставные инъекции ХС приводят к ингибированию экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов в хряще уже через 2 недели от начала лечения. Определено, что ХС ингибирует MMP-9 в СХ через 2 недели после второй инъекции.

Таким образом ХС при внутрисуставном введении оказывает прямое влияние на молекулярные механизмы развития ОА, демонстрируя хондропротективный и антиангиопролиферативный потенциалы.

Поскольку молекулярные эффекты хондроитина сульфата натрия проявляются со временем, полученные результаты объясняют необходимость пролонгированных курсов лечения ОА хондроитина сульфатом.

Результаты настоящего исследования могут быть отчасти экстраполированы на другие классы препаратов с замедленным структурно-модифицирующим и симптом-модифицирующим эффектами, что способствует уменьшению суставной боли и

нормализации функционального состояния опорно-двигательного аппарата, а также использованы в дальнейших исследованиях эффективности и безопасности локальной терапии ХС.

Литература

- Dubikov A.I., Kabalyk M.A., Koretskaya T.Y. Microcrystalline stress in the pathogenesis of osteoarthritis // Ter. Arkh. 2016. 88(5):32-36. doi: 10.17116/terarkh201688532-36.
- Кабалык М.А., Гнеденков С.В., Коваленко Т.С., Синенко А.А., Молдованова Л.М. Молекулярные субтипы остеоартрита // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 4. С. 40-44. DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2017.4.40-44.
- Nagai T., Sato M., Kobayashi M., Yokoyama M., Tani Y., Mochida J. Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, inhibits osteoarthritis // Arthritis Res. Ther. 2014 Sep 18. 16(5):427. doi: 10.1186/s13075-014-0427-y.
- Zeng G.Q., Chen A.B., Li W., Song J.H., Gao C.Y. High MMP-1, MMP-2, and MMP-9 protein levels in osteoarthritis // Genet. Mol. Res. 2015 Nov 23. 14(4):14811-22. doi: 10.4238/2015.November.18.46.
- Kim H.R., Lee J.H., Kim K.W., Kim B.M., Lee S.H. The relationship between synovial fluid VEGF and serum leptin with ultrasonographic findings in knee osteoarthritis // Int. J. Rheum. Dis. 2016 Mar. 19(3):233-40. doi:10.1111/1756-185X.12486.
- Tanaka E., Aoyama J., Miyauchi M., Takata T., Hanaoka K., Iwabe T., Tanne K. Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis // Histochem. Cell. Biol. 2005 Mar. 123(3):275-281.
- Wang Q.Y., Dai J., Kuang B., Zhang J., Yu S.B., Duan Y.Z., Wang M.Q. Osteochondral angiogenesis in rat mandibular condyles with osteoarthritis-like changes // Arch. Oral. Biol. 2012 Jun. 57(6):620-629. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.12.006.
- Nagai T., Sato M., Kobayashi M., Yokoyama M., Tani Y., Mochida J. Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, inhibits osteoarthritis // Arthritis Res. Ther. 2014 Sep 18. 16(5):427. doi: 10.1186/s13075-014-0427-y.
- Zeng G.Q., Chen A.B., Li W., Song J.H., Gao C.Y. High MMP-1, MMP-2, and MMP-9 protein levels in osteoarthritis // Genet. Mol. Res. 2015 Nov 23. 14(4):14811-14822. doi: 10.4238/2015.November.18.46.
- Lipari L., Gerbino A. Expression of gelatinases (MMP-2, MMP-9) in human articular cartilage // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2013 Jul-Sep. 26(3):817-823.
- Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: role in arthritis // Front. Biosci. 2006 Jan 1. 11:529-543.
- Linares P.M., Chaparro M., Algaba A., Román M., Moreno Arza I., Abad Santos F., Ochoa D., Guerra I., Bermejo F., Gisbert J.P. Effect of Chondroitin Sulphate on Pro-Inflammatory Mediators and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease // Digestion. 2015. 92(4):203-210. doi: 10.1159/000439522.
- Lambert C., Mathy-Hartert M., Dubuc J.E., Montell E., Vergés J., Munaut C., Noël A., Henrotin Y. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate // Arthritis Res. Ther. 2012 Mar 12. 14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
- Campo G.M., Avenoso A., Campo S., D'Ascola A., Ferlazzo A.M., Samà D., Calatroni A. Purified human chondroitin-4-sulfate reduced MMP/TIMP imbalance induced by iron plus ascorbate in human fibroblast cultures // Cell Biol. Int. 2006 Jan. 30(1):21-30.
- Sandya S., Sudhakaran P.R. Effect of glycosaminoglycans on matrix metalloproteinases in type II collagen-induced experimental arthritis // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2007 May. 232(5):629-637.
- Scotece M., Conde J., Abella V., López V., Francisco V., Ruiz C., Campos V., Lago F., Gomez R., Pino J., Gualillo O. Oleocanthol Inhibits Catabolic and Inflammatory Mediators in LPS-Activated Human Primary Osteoarthritis (OA) Chondrocytes Through MAPKs/NF-κB Pathways // Cell Physiol. Biochem. 2018. 49(6):2414-2426. doi: 10.1159/000493840.
- Xia B., Di Chen, Zhang J., Hu S., Jin H., Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms // Calcif Tissue Int. 2014 Dec. 95(6):495-505. doi: 10.1007/s00223-014-9917-9.
- Xue M., McKelvey K., Shen K., Minhas N., March L., Park S.Y., Jackson C.J. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation // Rheumatology (Oxford). 2014 Dec. 53(12):2270-2279. doi: 10.1093/rheumatology/keu254.
- Wang Y., Xu J., Zhang X., Wang C., Huang Y., Dai K., Zhang X. TNF-α-induced LRG1 promotes angiogenesis and mesenchymal stem cell migration in the subchondral bone during osteoarthritis // Cell Death. Dis. 2017 Mar 30. 8(3):e2715. doi: 10.1038/cddis.2017.129.
- Noh K.C., Park S.H., Yang C.J., Lee G.W., Kim M.K., Kang Y.H. Involvement of synovial matrix degradation and angiogenesis in oxidative stress-exposed degenerative rotator cuff tears with osteoarthritis // J. Shoulder. Elbow. Surg. 2018 Jan. 27(1):141-150. doi: 10.1016/j.jse.2017.08.007.
- Mapp P.I., Walsh D.A. Mechanisms and

targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2012 May 29. 8(7):390-398. doi: 10.1038/nrrheum.2012.80.

22. Linares P.M., Chaparro M., Algaba A., Román M., Moreno Arza I., Abad Santos F., Ochoa D., Guerra I., Bermejo F., Gisbert J.P. Effect of Chondroitin Sulphate on Pro-Inflammatory Mediators and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease // Digestion. 2015. 92(4):203-210. doi: 10.1159/000439522.

23. Lambert C., Mathy-Hartert M., Dubuc J.E., Montell E., Vergés J., Munaut C., Noël A., Henrotin Y. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate // Arthritis Res. Ther. 2012 Mar 12. 14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.

24. Campo G.M., Avenoso A., Campo S., D'Ascola A., Ferlazzo A.M., Samà D., Calatroni A. Purified human chondroitin-4-sulfate reduced MMP/TIMP imbalance induced by iron plus ascorbate in human fibroblast cultures // Cell Biol. Int. 2006 Jan. 30(1):21-30.

25. Sandya S., Sudhakaran P.R. Effect of glycosaminoglycans on matrix metalloproteinases in type II collagen-induced experimental arthritis // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2007 May. 232(5):629-637.



Артогистан

хондроитина сульфат 100 мг/мл

ЗНАЕТ КАК ПОМОЧЬ
ВАШИМ СУСТАВАМ



РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ

- способствует восстановлению костной и хрящевой тканей
- замедляет прогрессирование остеоартрита и остеоартроза
- оказывает противовоспалительное и обезболивающее действия

www.artogystan.ru



Важные отраслевые
события
2019 / март–июнь

МАРТ–ИЮНЬ

Города России
painrussia.ru
«КАКАЯ БОЛЬ! КАКАЯ БОЛЬ?»
Образовательные Школы РОИБ

В течение года Российское межрегиональное общество по изучению боли (РОИБ) проводит образовательные Школы по проблеме боли в разных регионах России — от Калининграда до Владивостока. В программе каждой Школы продолжительностью 3,5 часа рассматриваются следующие темы:

- / Боль, что мы о ней знаем? Дисфункциональная боль — часто ли она встречается в клинике?
- / Пациент с болью в спине — от диагноза к обоснованной терапии без ошибок
- / Невропатическая боль — правильная диагностика — залог успешной терапии. Методические рекомендации РОИБ 2018 года
- / На приеме пациент с невропатической болью — от осмотра к диагнозу за 15 минут
- / Скелетно-мышечная боль в клинических примерах.

Школы проводят:

Кукушкин Михаил Львович — д. м. н., профессор, ведущий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии, генеральный секретарь РОИБ, заместитель главного редактора «Российского журнала боли»;

Давыдов Олег Сергеевич — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии, член президиума РОИБ;

Чурюканов Максим Валерьевич — к. м. н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, консультант Клиники изучения и лечения боли РНЦ хирургии им. Б. В. Петровского, член президиума РОИБ, член правления Европейской федерации боли (EFIC).

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ ШКОЛ

Нижний Новгород	30 марта 2019
Москва	03 апреля 2019
Белгород	04 апреля 2019
Тула	05 апреля 2019
Омск	10 апреля 2019
Новосибирск	11 апреля 2019
Барнаул-Белокуриха	13 апреля 2019
Ростов-на-Дону	18 апреля 2019
Тюмень	23 апреля 2019
Брянск	16 мая 2019
Ханты-Мансийск	28 мая 2019
Ульяновск	30 мая 2019
Саранск	31 мая 2019
Саратов	01 июня 2019
Московская область	05 июня 2019
Южно-Сахалинск	08 июня 2019
Самара	13 июня 2019
Брянск	26 июня 2019
Смоленск	27 июня 2019

23–25 МАЯ

Казань / ГК «Казанская Ривьера»
painrussia.ru
«МЕДИЦИНА БОЛИ:
ОТ ПОНИМАНИЯ К ДЕЙСТВИЮ»
XXV Российская научно-практическая
конференция с международным участием

17 АПРЕЛЯ

Москва / Клиника нервных болезней
им. А. Я. Кожевникова Первого МГМУ
им. И. М. Сеченова
pain.confreg.org
«БОЛЬ В СПИНЕ —
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
ПРОБЛЕМА 2019»
Научно-практическая конференция

Это мероприятие, посвященное проблеме боли в спине, организовано кафедрой нервных болезней и нейрохирургии и НИО неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, РОИБ и Московским обществом неврологов. Программа конференции сформирована по следующим основным темам:

- / Острая и хроническая боль в спине
- / Патофизиологические механизмы боли в спине
- / Организация медицинской помощи пациентам с болью в спине
- / Мультидисциплинарные программы лечения боли в спине
- / Боль в спине в практике терапевта, невролога, ревматолога, ортопеда, анестезиолога
- / Роль методов психологической коррекции в лечении хронической боли в спине
- / Лечебная физкультура и физическая активность при болях в спине
- / Лекарственные и нелекарственные методы лечения боли в спине
- / Нейрохирургические подходы к лечению боли в спине

Параллельно с научной программой будет работать выставка, на которой компании представят препараты, методики и оборудование для работы с болью. Конференция заинтересует неврологов, терапевтов, ревматологов, ортопедов, анестезиологов и других врачей, сталкивающихся в своей практике с пациентами с различными болевыми синдромами. Участие в конференции бесплатное. Мероприятие аккредитовано в системе НМО. Ожидается около 200 специалистов. Для участия необходимо зарегистрироваться на сайте.

Основная цель мероприятия — распространение передовых знаний по проблеме боли, улучшение взаимодействия врачей различных специальностей в комплексной терапии больных с болевыми синдромами и обмен опытом по вопросам организации специализированной противоболевой помощи. Для участия в конференции приглашаются неврологи, нейрохирурги, анестезиологи, терапевты, ревматологи, педиатры, психиатры, онкологи, гинекологи, клинические фармакологи, врачи общей практики, организаторы здравоохранения, а также другие специалисты, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

Основные темы научной программы:

- / Фундаментальные аспекты болевых синдромов
- / Механизмы развития хронической боли
- / Боль — как неотложное состояние
- / Головные и лицевые боли
- / Боли в спине
- / Скелетно-мышечные болевые синдромы
- / Тазовые боли
- / Болевые синдромы в гинекологии и урологии
- / Болевые синдромы в педиатрии
- / Болевые синдром в стоматологической практике
- / Невропатические болевые синдромы
- / Послеоперационные болевые синдромы
- / Боль в онкологии
- / Болевые синдромы в клинике внутренних болезней
- / Психогенные болевые синдромы
- / Методы оценки и диагностики хронической боли
- / Нейрохирургическая коррекция болевых синдромов
- / Профилактика, лечение и реабилитация больных с хронической болью
- / Организация противоболевой медицинской помощи в России.

В рамках конференции пройдет конкурс научных работ молодых ученых в возрасте до 33 лет. Авторы лучших работ выступят в научной сессии программы, а также получат призы от оргкомитета, среди которых поездка на ежегодную европейскую Школу по боли Европейской федерации боли (EFIC). Ожидается около 500 участников. Мероприятие аккредитовано в системе НМО. Для участия нужно зарегистрироваться на сайте.



Ожидайте новый номер Opinion Leader ~ ревматология

Медицинский журнал — носитель профессиональной позиции и научной информации от Лидеров Мнений медицинского сообщества.

Журнал расскажет докторам о Лидерах Мнений, познакомит практикующих российских врачей с новыми технологиями, научными исследованиями, с полезной в их работе продукцией. Наша цель — сделать журнал настолько стильным, интересным и полезным, чтобы он занял достойное место в профессиональной библиотеке доктора.

В каждом номере, посвященном одному разделу медицины: отраслевые новости и важные события / информация о профессиональных сообществах, кафедрах, клиниках / анонсы и отчеты мероприятий /

интервью с авторитетными представителями отрасли / новости от производителей и дистрибьюторов / научные достижения, новейшие исследования, методы лечения / информация о ФУВах, мастер-классах, иных возможностях профильного образования / юридическая консультация.

Электронную версию журнала можно бесплатно скачать на сайте: www.opinionleaderjournal.com

Уважаемые Лидеры Мнений из Москвы и регионов, если Вам есть о чем поведать коллегам, пишите нам, мы с удовольствием с Вами познакомимся.

Целевое бесплатное распространение среди врачей — узких специалистов.

Dr.Reddy's

РАБОТАЕТ ДО 24 ЧАСОВ

ТЕКСАРЕД

**Высокая скорость действия
и стабильный результат 24 часа^{1,2}**



- Скоростной результат — максимальная концентрация **через 15 минут^{1,2}**
- **До 24 часов** от боли и воспаления^{1,3}
- Удобство применения — **1 раз в сутки^{4,5,6}**
- **Широкий спектр показаний^{4,5}**
- Инъекционная и таблетированная формы

1. «Теноксикам (тексамен) в лечении острой цервикалгии: результаты открытого сравнительного исследования» Ю.Э. Азимова, Г.Р. Табеева, «Неврология и психиатрия» №4, 2014.
2. SPC Tenoxicam 20 mg lyophilisate for solution for injection. <http://www.mhra.gov.uk> (от 28.06.18)
3. «Эффективное лечение боли: важен системный подход» А.Б.Данилов «Медицинский совет» №17,2017г
4. Инструкции по медицинскому применению препарата Тексаред лиофилизат для приготовления раствора для инъекции 20 мг №1, РУ ЛС-000295 от 23.06.17; Инструкции по медицинскому применению препарата Тексаред таблетки 20 мг №10, РУ ЛС-000294, РУ ЛС-000295 от 23.06.17
5. «Теноксикам». Каратеев А.Е. «Клиническая фармакология и терапия», 26.5.2017
6. «Эффективность теноксикама у больных с анкилозирующим спондилитом» И.З.Гайдукова, А.В.Апаркина, Э.В.Хондкрян, А.П.Рибров, «Неврология и психиатрия» №2,2018

ООО «Др.Редди'с Лабораторис» 115035, г.Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1.

Тел.: +7(495)783-29-01. E-mail: inforus@drreddys.ru.
Реклама. Информация для медицинских работников.

Румалон®

раствор для инъекций 1 мл № 25
1 мл № 10

Уникальный
ГАГ-пептидный комплекс
работает в трех направлениях
при остеоартрите:

- ✓ достоверно замедляет деградацию хряща
- ✓ устраняет синовит¹
- ✓ уменьшает проявления энтезиопатии¹



Румалон®



NB!

- ✓ Оказывает комплексное воздействие на все структуры сустава
- ✓ Эффективен у пациентов с недостаточным ответом на предшествующую терапию SYSADOA¹
- ✓ Достоверно уменьшает симптоматику уже к 5-7-ой инъекции¹
- ✓ Полный курс терапии в одной упаковке №25



1. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лила А.М., Макаров С.А., Чинасова Н.В., Зонина Е.В.
Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита Научно-практическая ревматология,
2018;56(1):22-27