

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

ОГЛЯД

Болевой синдром в практике врача-невролога

Симпозиуму NeuroSummit на протяжении последних лет удалось прочно закрепить за собой статус значимого научно-практического мероприятия в области неврологии и психиатрии. Среди обилия информативно насыщенных выступлений, прозвучавших в ходе NeuroSummit 2014, проходившего 10-13 сентября в г. Одессе, особый интерес у присутствующих вызвало обсуждение проблем профилактики, диагностики и лечения болевого синдрома, состоявшееся в рамках сателлитного симпозиума компании «Берингер Ингельхайм».



Член Британской ассоциации психфармакологии, доктор медицинских наук Михаил Михайлович Орос (Ужгородский национальный университет) привлек внимание слушателей к проблеме

диагностики и лечения дорсалгий. Докладчик представил результаты эпидемиологического исследования, проведенного M. van Tulder в 2006 г. в Великобритании, свидетельствующие о том, что 40% взрослых на протяжении последних 12 мес жизни перенесли как минимум один эпизод боли в спине, длившийся более 1 сут. При этом к трудовой деятельности возвращались менее половины из тех пациентов, у которых продолжительность дорсалгий достигала более 6 мес в течение года. М.М. Орос остановился на причинах возникновения боли в спине, приведя примеры клинических случаев дорсалгий, развившихся на фоне миофасциального синдрома, спондилеоза, спондилостеноза, болезни Форесте, остеопороза и опухолевых процессов в позвоночнике, туберкулезного спондилита. Он осветил диагностические критерии заболеваний группы спондилоартрита в разрезе рекомендаций Международного общества по изучению спондилоартрита (Assessment of SpondyloArthritis International Society – ASAS), указав на важность своевременной диагностики такого состояния, как недифференцированный спондилоартрит. По словам М.М. Ороса, одной из наиболее частых причин возникновения боли в спине неспецифического характера является мышечный спазм, развивающийся в результате эксцентрического мышечного сокращения. В каскаде нарушений при боли в спине на фоне мышечного спазма ключевую роль играет разрушение саркоплазматического ретикула миоцитов с выходом кальция в межклеточное пространство, приводящее к ишемии, снижению концентрации аденозинтрифосфата и вторичной гипералгезии. Согласно результатам клинических исследований, оптимальными средствами коррекции указанных нарушений являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), эффективно уменьшающие болевые ощущения у 36-86% пациентов. В настоящее время НПВП также включены в схему лечения анкилозирующего спондилоартрита наряду с такими мероприятиями, как санация очагов инфекции, локальное применение стероидов, в т. ч. в сочетании с сульфасалазином, а также назначение пациентам иммунобиологических препаратов (ингибиторов фактора некроза опухоли). Кроме этого, НПВП и миорелаксанты являются наиболее эффективными средствами в лечении острой боли в спине. Доказано, что применение НПВП, антидепрессантов, а также методов когнитивно-поведенческой терапии и лечебной физкультуры ассоциируется с наибольшей эффективностью лечения такого состояния, как хроническая боль в спине.

Докладчик также уделил внимание особенностям механизма действия НПВП, указав на отсутствие преимуществ у отдельных НПВП в отношении эффективности купирования боли в спине и важность соблюдения баланса между эффективностью и безопасностью терапии НПВП. Учитывая тот факт, что обе изоформы фермента циклооксигеназы (ЦОГ) принимают участие в физиологических процессах и полная блокада одной из них может привести к развитию нежелательных эффектов, в качестве препарата выбора для лечения дорсалгий можно рассматривать оригинальный препарат Мовалис® (преимущественно селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам). Мовалис® ингибирует ЦОГ-1 на 35% и ЦОГ-2 на 65%, что позволяет достичь снижения риска развития гастроинтестинальных осложнений, характерных для неселективных ингибиторов ЦОГ, и побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, отмечающихся при применении высокоселективных НПВП, при сохранении высокой активности лечения. Оптимальное соотношение эффективности и безопасности в сочетании с высоким качеством оригинального препарата Мовалис® позволяет рекомендовать этот НПВП в качестве препарата выбора для лечения дорсалгий различного генеза.



Профессор кафедры неврологии №1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Татьяна Николаевна Слободина представила доклад

«Как прервать порочный круг хронизации боли в спине на разных этапах ее развития», отметив, что в возникновении хронической боли в спине принимают участие как ноцицептивные, так и нейропатические (в 37% случаев) механизмы. По словам докладчика, механическая ирритация ноцицепторов вследствие давления ядра межпозвоночного диска на фиброзное кольцо, возникающего из-за чрезмерной нагрузки на позвоночник, и воздействие на ноцицепторы провоспалительных факторов, продукция которых усиливается по мере прогрессирования дистрофических изменений в межпозвоночном диске, приводит к арборизации дендритов синевебребрального нерва. В результате этих изменений в патологический процесс вовлекаются соматосенсорные структуры и воспалительный процесс распространяется на элементы корешка нерва. С разрывом фиброзного кольца и выходом за его пределы элементов пульпозного ядра присоединяется не только корешковая компрессия, но и аутоиммунные реакции, поддерживающие боль. Персональные отличия в интенсивности болевого синдрома связаны с различной индивидуальной активностью воспалительных реакций, количеством ноцицепторов, особенностями иммунных реакций в ответ на контакт элементов пульпозного ядра с кровотоком. К факторам риска хронизации боли относятся пол, генотип, влияние

окружающей среды (острые травмы или заболевания в критические периоды жизни, стрессовые события), личностные особенности человека (пессимизм, невротизация, тревожность, катастрофизация, склонность к зависимостям). При этом, по данным F. Denк и соавт. (2014), нейропатическая (хроническая) боль тесно связана с эмоциональными расстройствами, такими как тревога и депрессия. Т.Н. Слободина подчеркнула, что изменения в характере боли, появление иррадиации свидетельствуют о включении в процесс патогенеза болевого синдрома нейропатического компонента. Считается, что примерно в 30% случаев в развитии дорсалгий принимают участие как нейропатические, так и ноцицептивные механизмы. При этом воспаление является фактором риска присоединения нейропатического компонента боли, ведущего к хронизации патологического процесса. В связи с этим правильный выбор и назначение НПВП в оптимальных дозах являются эффективным методом профилактики хронизации боли в спине. В то же время результаты фармакогенетического исследования, проведенного N.M. Davies и соавт. в 2000 г., демонстрируют, что количество пациентов, ответивших на лечение при первом назначении НПВП, достигает всего 50%, при втором – 75%, при третьем – 90%. В основе механизма действия НПВП, лежит их способность ингибировать фермент ЦОГ, катализирующий превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот в простагландины, а также другие эйкозаноиды – тромбоксан и простациклин, что сопровождается противовоспалительным, анальгетическим

и жаропонижающим эффектами. Существуют две изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первая присутствует практически во всех тканях организма и является тем изоферментом, который функционирует не только в условиях воспаления, но и обеспечивает нормальное течение ряда физиологических процессов – синтеза защитной слизи желудка, некоторых этапов кроветворения, фильтрации и реабсорбции. Вторая в обычных условиях обнаруживается в головном мозге, костях, органах женской репродуктивной системы и почках. Образование ЦОГ-2 существенно усиливается в условиях воспаления – считается, что именно ЦОГ-2 участвует в синтезе провоспалительных простагландинов, которые модулируют действие медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), обеспечивая болевую импульсацию из очага воспаления, задействованы в управлении центром тепловой регуляции. Профессор Т.Н. Слободина рассмотрела особенности отдельных представителей класса НПВП, указав на то, что эти лекарственные средства целесообразно классифицировать по их ингибирующей активности в отношении изоформ ЦОГ или механизму действия на селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство стандартных НПВП), преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид), специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (целекосиб, рофекокиб). На сегодняшний день ключевое значение в лечении хронической боли имеет выбор НПВП с оптимальным соотношением эффективности и безопасности.

Advertisement for Movalis (Meloxicam) featuring a cheetah and the product packaging. Text includes 'ОПТИМАЛЬНЫЙ БАЛАНС МЕЖДУ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ', 'КОГДА РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ ВАЖЕН', 'BOEHRINGER INGENHELM', and 'MOVALIS мелоксикам'. It lists various dosage forms: tablets (15mg), ampoules (15mg/1.5ml), and suppositories (7.5mg).

## ДАЙДЖЕСТ

Наиболее безопасными в плане риска развития гастроинтестинальных осложнений являются высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, однако применение этих препаратов ограничено за счет пациентов пожилого возраста с цереброваскулярными заболеваниями. В свою очередь, использование неселективных ингибиторов ЦОГ сопряжено с меньшим риском развития кардиоваскулярных осложнений, но более высокой вероятностью возникновения поражений желудочно-кишечного тракта. В связи с вышесказанным наиболее рациональным выбором являются преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как мелоксикам, ввиду наличия у них оптимального соотношения эффективности и безопасности.

Перейдя к вопросам функционирования болевой и противоболевой систем, профессор Т.Н. Слободин подчеркнул, что существует два афферентных пути, передающих болевую информацию с периферии в центральную нервную систему: сенсорно-дискриминативный и аффективно-мотивационный. В случае хронической боли формируется центральная сенситизация, препятствующая противоболевой активности этих структур.

«Миндалины являются ключевым звеном в супраспинальном нисходящем пути, участвующим в модуляции боли за счет ингибирования интенсивности восходящих болевых сигналов. Миндалины можно рассматривать как своеобразную релейную станцию, управляющую включением и выключением боли, а также в качестве области, связанной с эмоциональным контролем и регуляцией боли, благодаря ее способности влиять на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Хроническая боль сопряжена со снижением плотности серого вещества в префронтальной коре и таламической области. Тревога, депрессия и хроническая боль являются результатом чрезмерной активности миндалины и недостаточной активности префронтальной коры», – отметила Т.Н. Слободин.

По словам профессора, важным фактором предупреждения хронического болевого синдрома является максимально полное и раннее купирование боли. Установлено, что длительное ( $\geq 7$  сут) пребывание на постельном режиме связано с неблагоприятным течением заболевания, причем продолжительная иммобилизация нежелательна как у пациентов с изолированной болью в нижней части спины, так и у больных с корешковым синдромом. В связи с этим больной должен быть ориентирован на максимально раннее возвращение к привычной повседневной физической активности.

В завершение Т.Н. Слободин представила рекомендации National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2009) по лечению пациентов с болью в нижней части спины длительностью  $> 6$  нед. Основные положения этой директивы подразумевают поддержание максимального уровня подвижности и физической активности пациентов, назначение программы упражнений, курса мануальной терапии или акупунктуры в зависимости от предпочтений больного, психологического лечения (при выраженном дистрессе), применение противовоспалительных средств (парацетамола, НПВП) с учетом индивидуальных рисков развития побочных эффектов. Кроме того, в этих рекомендациях предусмотрена возможность использования трициклических антидепрессантов (начиная с минимальных доз) при недостаточной эффективности противовоспалительной терапии, а также назначение адекватного лечения, предшествующего рассмотрению возможности хирургического вмешательства у пациентов с психологическим дистрессом, получивших полный курс терапии.

Подготовил **Антон Пройдак**

**Влияние ревматоидного артрита на качество жизни пациентов**

**Целью** данного исследования было сравнить качество жизни, связанное со здоровьем, и распространенность депрессии у здоровых лиц и пациентов с ревматоидным артритом (РА), а также выяснить наличие зависимости между депрессией и качеством жизни.

**Методы.** В исследовании приняли участие 103 пациента из амбулаторных центров Колумбии; контрольную группу составили 73 человека без РА, которые проживали в месте локализации данных учреждений. Пациенты контрольной и основной групп отличались по возрасту, полу и семейному положению, в то время как уровень образования и socioeconomic status были примерно одинаковыми. У всех участников с помощью специальных опросников была проведена оценка качества жизни и симптомов депрессии.

**Результаты.** В ходе многовариантного анализа данных, полученных из опросников, выяснилось, что пациенты с РА сообщали о значительно более выраженных симптомах депрессии и более низком качестве жизни по сравнению с соответствующими показателями у здоровых участников. Наблюдалась значительная выраженность различий между основной и контрольной группой по обоим параметрам. При этом во всех случаях качество жизни значительно коррелировало с депрессивными симптомами как в контрольной, так и в основной группе. У пациентов с РА показатели жизненной активности и способности выполнения социальных функций находились в исключительно тесной взаимосвязи с депрессивными симптомами. В контрольной группе депрессивные симптомы были тесно связаны с уровнем образования и способностью выполнения социальных функций.

**Выводы.** Для пациентов с РА характерно значительное ухудшение качества жизни, связанного со здоровьем. Результаты исследования также подчеркивают независимую взаимосвязь между депрессивными симптомами и жизненной активностью в данной группе пациентов с РА.

Senra H. et al. Health-related quality of life and depression in a sample of Latin American adults with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2014 Oct 7.

**Патологические изменения в пораженном суставе при РА во время клинической ремиссии заболевания**

**Целью** данного исследования было проверить гипотезу, согласно которой у пациентов с клинической ремиссией РА могут наблюдаться признаки активного воспалительного процесса при гистологическом анализе и синовита при МРТ и УЗИ.

**Методы.** В ходе исследования проведен анализ 15 образцов синовиальных тканей, которые были получены во время оперативных вмешательств у 14 пациентов с РА и клинической ремиссией согласно критериям Американской коллегии ревматологов. Во время гистологического исследования образцы изучались на предмет наличия гиперплазии тканей синовиальной оболочки, а также воспалительного процесса, лимфоидных фолликулов и кровеносных сосудов. Результаты гистологического исследования классифицировались как минимальная, легкая, умеренная или тяжелая степень активности заболевания. МРТ и УЗИ проводились в течение 4 мес после операции, а в дальнейшем оценивалась корреляция между результатами визуализации и гистологического исследования.

**Результаты.** Из включенных в исследование 4 пациента получали ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), 4 – монотерапию метотрексатом, 4 – комбинированное лечение метотрексатом и гидроксихлорохином и 1 – гидроксихлорохином и сульфасалазином. Гистологическое исследование показало тяжелую степень активности заболевания в 4, умеренную – в 5, легкую – в 3 и минимальную – в 2 образцах синовиальных тканей. Три образца с минимальной и легкой степенью активности заболевания были получены у пациентов, принимавших ингибиторы ФНО. Наличие синовита и доплеровского сигнала выявлено в 80 и 60% суставов соответственно. МРТ показала синовит и отек костного мозга в 86% случаев. Между результатами гистологического исследования и УЗИ выявлена положительная, но несущественная корреляция.

**Выводы.** Несмотря на достижение клинической ремиссии у пациентов с РА, результаты гистологического исследования, УЗИ и МРТ свидетельствуют о персистирующей активности заболевания, которая может объяснять механизм прогрессирования патологии на рентгенограмме.

Anandarajah A. et al. Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission Manifest Persistent Joint Inflammation on Histology and Imaging Studies. *J Rheumatol.* 2014 Oct 1.

**Влияние терапии адалимумабом на активацию эндотелиальных клеток в скелетных мышцах пациентов с РА**

У пациентов с РА, особенно при тяжелом течении заболевания, наблюдается повышенный риск кардиоваскулярной патологии. Авторы предыдущих исследований выдвинули гипотезу о возможной

взаимосвязи активации эндотелиальных клеток и развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также о возможном снижении риска данной коморбидности с помощью терапии ингибиторами ФНО у пациентов с РА. **Целью** настоящего исследования было изучить маркеры активации эндотелиальных клеток в мышечной ткани пациентов после терапии адалимумабом.

**Методы.** В исследование включали пациентов с активным РА, которые получали терапию адалимумабом в дозировке 40 мг каждые 2 нед. В начале исследования и через 3 мес терапии 11 пациентам (из них 9 женщин) провели биопсию мышечной ткани. Средний возраст участников составил 54,2 года, средняя продолжительность заболевания – 6,5 года. Кроме того, 7 пациентов принимали метотрексат в дозировке 20 мг/нед. В ходе исследования у участников не выявлено ни одного клинического признака миопатии. Экспрессия маркеров активации эндотелиальных клеток (интерлейкина-1 $\alpha$  и белка HLA-DQ) определялась с помощью иммуногистохимического анализа.

**Результаты.** После проведения лечения по сравнению с исходным показателем индекс активности заболевания (DAS28) снизился у всех пациентов (5,5 vs 4,1 соответственно). У 6 из 11 пациентов отмечался хороший или умеренный клинический ответ на терапию по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR). Экспрессия белка HLA-DQ наблюдалась главным образом в эндотелиальных клетках капилляров, экспрессия интерлейкина-1 $\alpha$  – в эндотелиальных клетках крупных сосудов. После проведенной терапии экспрессия белка HLA-DQ существенно снизилась. Такая же тенденция имела место и в экспрессии интерлейкина-1 $\alpha$  среди пациентов с хорошим или умеренным клиническим ответом на лечение.

**Выводы.** Терапия адалимумабом связана со снижением экспрессии маркеров активации эндотелиальных клеток, которые ранее связывали с тяжелым системным воспалением при РА. Результаты исследования свидетельствуют об активности эндотелиальных клеток у пациентов с РА на фоне терапии препаратами, которые ингибируют ФНО, что может способствовать снижению риска развития сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

Anandarajah A. Bergstrom U. et al. Effects of adalimumab treatment on endothelial cell activation markers in the skeletal muscle of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Oct 2.

**Взаимосвязь патологических изменений синовиальной оболочки при УЗИ и степени тяжести ОА**

Данное исследование преследовало следующие цели.

1. Сравнить частоту и тяжесть патологических изменений при УЗИ у пациентов со здоровым коленным суставом, болями в коленном суставе, бессимптомным рентгенографически подтвержденным остеоартрозом (ОА), симптомным рентгенографически подтвержденным ОА.

2. Изучить взаимосвязь между данными УЗИ, болевым синдромом и тяжестью изменений на рентгенограмме.

3. Изучить взаимосвязь между изменениями болевого синдрома и показателями УЗИ в 3-месячный период.

**Методы.** В исследовании приняли участие 243 человека: 90 участников без патологии коленного сустава (контроль), 59 пациентов с болевым синдромом, 32 больных с бессимптомным рентгенографически подтвержденным ОА и 62 пациента с симптомным рентгенографически подтвержденным ОА. У всех участников проводились оценка выраженности болевого синдрома, рентгенография коленного сустава, а также УЗИ коленного сустава для определения эффузии, гипертрофии синовиальной оболочки, подколленных кист и силы доплеровского сигнала.

**Результаты.** В обеих группах пациентов с ОА наиболее часто встречались эффузия и гипертрофия синовиальной оболочки. При этом у пациентов с симптомным рентгенографически подтвержденным ОА тяжесть эффузии и гипертрофии была выше по сравнению с таковой у лиц с бессимптомным ОА. Тяжесть патологических изменений на УЗИ коррелировала с тяжестью патологических изменений на рентгенограмме, однако значительной взаимосвязи между тяжестью болевого синдрома и показателями УЗИ выявлено не было. У пациентов с симптомным ОА не выявлено синхронных изменений в тяжести болевого синдрома и гипертрофии синовиальной оболочки.

**Выводы.** У пациентов с ОА часто встречаются патологические изменения при УЗИ. Между изменениями на УЗИ и рентгенограмме существует значительная связь, в то время как связь между показателями УЗИ и болевым синдромом менее выражена. Степень отражения активности воспалительного процесса при УЗИ все еще остается под вопросом. Таким образом, результаты УЗИ следует рассматривать скорее как часть общей патологии коленного сустава, а не как достоверные индикаторы активности заболевания.

Hall M. et al. Synovial pathology detected on ultrasound correlates with the severity of radiographic knee osteoarthritis more than with symptoms. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Oct; 22 (10): 1627-1633.

Подготовил **Игорь Кравченко**