

Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе

Туровская Е.Ф.^{1,2}, Алексеева Л.И.¹, Филатова Е.Г.²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия
¹11522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, улица Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;

²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Екатерина Федоровна Туровская;
katetur@yandex.ru

Contact:
Ekaterina Turovskaya;
katetur@yandex.ru

Поступила 24.02.14

В обзоре литературы отражены современные представления о механизмах хронической боли. Детально рассмотрены экспериментальные и клинические исследования, посвященные механизмам хронической боли при остеоартрозе (ОА), в которых показано, что наряду с ноцицептивными механизмами, обусловленными хроническим воспалением и дегенеративными изменениями в области сустава, важную роль в хронизации болевого синдрома может играть и дисфункция самих болевых систем (так называемая дисфункциональная боль). Выделение дисфункциональных механизмов хронической боли при ОА позволяет понять имеющиеся диссоциации между интенсивностью боли и степенью структурных изменений в суставе. Также в статье осуществляются попытки выявить коморбидные заболевания, которые могут дополнительно участвовать в развитии боли. Намечаются эффективные пути лечения ОА.

Ключевые слова: остеоартроз; хроническая боль; дисфункциональная боль; коморбидные заболевания.

Для ссылки: Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):438–444.

CURRENT IDEAS ABOUT THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF PAIN IN OSTEOARTHRISIS Turovskaya E.F.^{1,2}, Alekseeva L.I.¹, Filatova E.G.²

The literature review presents the current idea about the mechanisms of chronic pain. Experimental and clinical studies of the mechanism of chronic pain in osteoarthritis (OA), which show that dysfunction of pain systems themselves (the so-called dysfunctional pain) along with the nociceptive mechanisms caused by chronic inflammation and degenerative changes in the joint area plays an important role in the chronization of pain syndrome, are considered in detail. Identification of the dysfunctional mechanisms of chronic pain in OA allows an understanding of the disassociations existing between the intensity of pain and the degree of structural changes in the joint. The paper also attempts to detect comorbidities that may be additionally involved in the development of pain. Effective ways to treat OA are outlined.

Key words: osteoarthritis; chronic pain; dysfunctional pain; comorbidities.

Reference: Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Current ideas about the pathogenetic mechanisms of pain in osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):438–444.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-438-444>

Остеоартроз (ОА) — это хроническое прогрессирующее заболевание синовиальных суставов различной этиологии, характеризующееся болью, деструкцией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости, явным или скрыто протекающим синовитом, а также частичной тканевой репарацией. Наиболее часто поражаются крупные суставы, несущие нагрузку, такие как тазобедренный и коленный, а также суставы кистей.

ОА представляет собой наиболее распространенное заболевание суставов, поражающее все больше людей пожилого возраста. Заболеваемость составляет 8,2 на 100 тыс. населения. Частота ОА увеличивается с возрастом. ОА страдает около 50% людей старше 65 лет; заболевание встречается также в более молодом возрасте у лиц, перенесших травму сустава. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА болеет около 4% населения земного шара, а в 10% случаев он является причиной инвалидизации [1]. ОА занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний в ряду основных причин нетрудоспособности пожилых. До 45 лет ОА наиболее часто встречается

у мужчин, после 55 лет — у женщин. ОА встречается во всех расовых группах.

В России, по данным официальной статистики, распространенность ОА за последние годы возросла на 48%, ежегодная первичная заболеваемость — более чем на 20%. Количество зарегистрированных в стране больных ОА уже превысило 2657 тыс. человек, и каждый год впервые выявляется более 600 тыс случаев заболевания. Однако в реальности больных с различными формами ОА в популяции гораздо больше, чем обращающихся за медицинской помощью в государственные лечебно-профилактические учреждения [2].

Ключевой симптом ОА — боль. Именно она становится решающим фактором обращения больных за медицинской помощью, является основной причиной снижения качества жизни, а также влияет на повседневную деятельность и приводит к формированию болевого поведения [3].

Выраженность боли и нарушения функции значительно различаются у разных пациентов и не всегда коррелирует с тяжестью патологических изменений в области сустава. В частности, рентгенологическая

стадия ОА плохо коррелирует с выраженностью болевого синдрома и нетрудоспособностью. До недавнего времени считалось, что боль при ОА носит исключительно ноцицептивный характер и обусловлена воспалительно-дегенеративными изменениями сустава. Однако такая модель формирования боли не позволяет объяснить несоответствие между интенсивностью боли и выраженностью структурных изменений. Она также не объясняет присутствие вторичной гипералгезии (изменение поверхностной чувствительности в областях, расположенных вне сустава). Подобные наблюдения дают основание полагать, что в формировании боли, помимо выраженности патологического процесса в области пораженного сустава, участвуют другие факторы: возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социально-экономический статус, продолжительность заболевания, индекс массы тела (ИМТ), социальная поддержка, психологические особенности, состояние ментального здоровья [4]. Недавно проведенные нейрофизиологические исследования позволяют предположить, что в формировании боли при ОА могут участвовать нейрогенные механизмы, связанные с нейропластическими изменениями в центральной нервной системе (ЦНС) [5].

Согласно существующей классификации принято выделять три вида боли. Ноцицептивная боль возникает при повреждении и/или воспалении тканей, вследствие активации ноцицепторов периферических либо глубоких тканей и имеет защитную функцию. Нейропатическая – обусловлена прямым повреждением или дисфункцией нервной системы. Дисфункциональная – не сопровождается неврологическим дефицитом или тканевыми нарушениями, а ее возникновение связано с различными нейробиологическими изменениями в ЦНС. Исследования последних лет дают основание полагать, что лица, страдающие ОА, могут испытывать боль разного уровня, в основе которой лежат два механизма: ноцицептивный и дисфункциональный [6].

Ноцицептивные механизмы хронической боли при остеоартрозе

Известно, что повреждение хряща является одним из ведущих признаков ОА. Последние работы продемонстрировали, что изменения хряща при ОА, помимо гибель-



Источники боли при ОА

ли хондроцитов и потери внеклеточного матрикса, включают и продукцию новой ткани – волокнистого хряща, формирование которого связано с частичной тканевой регенерацией [7]. Тем не менее имеющиеся изменения хряща никогда не рассматривались в качестве возможного источника боли, поскольку хрящ – это аваскулярная и не иннервируемая ткань. При ОА источники боли представлены нехрящевыми структурами сустава, включающими синовиальную оболочку, кость и периартикулярные ткани (см. рисунок). Связанные с деструкцией сустава изменения кости, включающие образование остеофитов, могут вызвать функциональные нарушения и спровоцировать боль за счет компрессии смежных элементов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить наличие синовита и повреждения костного мозга (ПКМ), которые могут индуцировать боль [1]. D.T. Felson и соавт. сообщали, что выявленные на МРТ изменения костного мозга значительно ассоциируются с наличием боли при ОА коленного сустава. При исследовании 401 больного с рентгенологически подтвержденным ОА коленных суставов они обнаружили значительное повреждение костного мозга у лиц с болями в коленном суставе (77,5%) и лишь в 30% случаев – при отсутствии боли (цит. по: [8]). В двух исследованиях (J.H. Kellgren, E.P. Samuel, 1950; S.F. Dye, M.H. Chew, 1993), в которых пациентам проводили артротомию или артроскопию, было выявлено, что наиболее чувствительные болевые структуры располагаются в жировой клетчатке надколенника, связках и синовии. В свою очередь хрящ оказался не чувствительным (цит. по: [8]). Считается, что раздражение надкостницы, связанное с ремоделированием кости, обнаженная кость, компрессия мягких тканей остеофитами, микропереломы субхондральной кости, выпот в полость сустава и спазм прилегающих мышц вносят вклад в развитие боли у больных ОА [6].

Хотя основное внимание при МРТ было направлено на выявление ПКМ, у больных ОА наблюдались и другие изменения суставов, включая выпот, повреждения менисков, поражение гиалинового хряща и синовит. Тем не менее до сих пор не ясно, какое повреждение возникает в первую очередь и существует ли какая-либо временная последовательность развития нарушений, которые оказывают воздействие на появление боли при ОА. В многоцентровом исследовании MOST с помощью МРТ изучались ранние изменения коленного сустава, которые могли бы рассматриваться в качестве основных предикторов возникновения боли при ОА. При этом было продемонстрировано, что патология мениска тесным образом связана с наличием и увеличением ПКМ, а ПКМ является предиктором возникновения субхондральных кист в той же области [9, 10]. Аналогичные результаты были получены и в других работах. Считается, что ПКМ, возникая в результате перегрузки, отражает фокальное ремоделирование кости, а прогрессирование ПКМ является предиктором возникновения боли и дегенерации хряща при ОА. Вследствие этого ПКМ может быть потенциальной мишенью в лечении боли при ОА [1].

Однако подсчитано, что до 40% больных с наличием рентгенологических изменений при ОА не испытывают боли [1]. Для понимания этого феномена были рассмотрены механизмы перцепции боли при ОА.

Перцепция боли при ОА представляет собой комплексный механизм, в реализации которого участвуют как

местные (суставные) факторы, так и ЦНС [8]. Недавно функциональная нейровизуализация показала участие нейрональной сети головного мозга в перцепции боли при ОА [1].

Источником боли при ОА является пораженный сустав. Иннервация суставной капсулы, субхондральной кости, периостеума, связок и менисков происходит за счет миелинизированных и немиелинизированных волокон. Эти волокна включают в себя 4 типа: тип 1 (А α), тип 2 (А β), тип 3 (А δ) и тип 4 (С). Аfferентные ноцицептивные импульсы передаются по А δ - и С-волокам. По сравнению с болью, акцептируемой А δ -волоками, боль, воспринимаемая немиелинизированными С-волоками, имеет склонность к диффузному распространению [8].

Наличие местного воспаления сустава, а также повреждение хряща и изменения кости при ОА приводят к выработке простагландинов (ПГ) и цитокинов, сопровождающих деструкцию ткани, которая возникает в результате действия протеаз [1]. Воспалительные медиаторы вызывают активацию ноцицепторов. Ноцицептор — это рецептор нервной клетки, способный различать повреждающие раздражения. Активация ноцицепторов индуцирует импульсы, которые передаются через ганглии вверх по спиноталамическому тракту на высшие центры коры головного мозга, где сигнал обрабатывается и осознается как боль [8].

Такие молекулы, как ПГ, брадикинин и кальцитонин ген-связанный пептид, могут стимулировать первичные чувствительные нейроны за счет активации рецепторов, связанных с ионными каналами, локализующимися в чувствительных аfferентных нейронах [3]. К медиаторам боли дорсального ганглия при ОА относятся фактор роста нервов (ФРН), кальцитонин ген-связанный пептид, вазоактивный интестинальный пептид, ванилоидный рецептор 1 и опиоидные рецепторы. К медиаторам боли головного мозга относятся субстанция Р (которая также может вырабатываться нейронами периферического ганглия в ответ на повторную стимуляцию), серотонин и глутамат.

Одним из ключевых факторов развивающегося при ОА воспалительного процесса является фермент циклооксигеназа (ЦОГ), опосредующий синтез простаноидов, и в частности ПГЕ₂, играющего заметную роль в формировании воспалительной боли. Блокада ЦОГ₁ и ЦОГ₂ или простаноидных рецепторов может привести к уменьшению боли, связанной с воспалением. ПГЕ₂ реализует свое влияние за счет воздействия на разнообразные простаноидные рецепторы Е, которые присутствуют как в периферических сенсорных нейронах, так и в спинном мозге. Сенситизация ноцицепторов, индуцированная ПГЕ₂, связана с выработкой циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), обусловленной усилением потока натрия при фосфорилировании ионных каналов [11].

Наряду с периферическим ЦОГ могут оказывать и центральное воздействие. Для развития боли большое значение имеет повышение экспрессии ЦОГ₁ нейроглией и ЦОГ₂ клетками вентральных рогов спинного мозга, вызванной воспалением, повреждением периферического нерва или цитокинами. В связи с этим применение некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) приводит к уменьшению боли не только за счет их противовоспалительного действия в области

сустава, но и в результате уменьшения воспалительной гипералгезии при подавлении активности спинномозговой ЦОГ [11].

Накапливающиеся в суставе медиаторы: брадикинин, гистамин, простагландины, молочная кислота и субстанция Р — уменьшают порог чувствительности ноцицепторов, делая их более восприимчивыми к действию болевых раздражителей. Высвобождение этих медиаторов также усиливается, запуская порочный круг, что приводит к повышению содержания воспалительных факторов. Этот биохимический каскад воздействует на прилежащие нейроны, приводя к расширению сенситизированной области на периферии [8]. Воспалительные стимулы инициируют каскад событий, включая выброс фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ), хемокинов, ФРН, симпатических аминов, лейкотриенов и ПГ; накапливающиеся цитокины индуцируют гипералгезию. Так, ИЛ 1β активирует ноцицептор напрямую за счет активации внутриклеточной киназы. Он также может вызвать непрямую ноцицепторную сенситизацию связанную с продукцией кининов и простаноидов. ФНО α активирует сенсорные нейроны напрямую через рецепторы ФНОР₁ и ФНОР₂ и запускает целый каскад воспалительных реакций, индуцируя выработку ИЛ₁, ИЛ₆ и ИЛ₈. Сопровождающий воспалительные изменения ангиогенез стимулирует прорастание новых сенсорных волокон в ткани поврежденного сустава и может способствовать хронизации боли даже после стихания воспаления [12].

Повреждение тканей сустава приводит к сенситизации ноцицептивных волокон, которые высвобождают воспалительные агенты, вызывая распространение повышенной чувствительности вокруг области поврежденной ткани. Этот феномен носит название первичной гипералгезии. В зоне поражения происходит периферическая ноцицепторная сенситизация.

Дисфункциональные изменения болевой системы при остеоартрозе

Повторная деполяризация основных аfferентных волокон ведет к продолжительному высвобождению нейротрансмиттеров вторичными нейронами спинного мозга, что приводит к центральной сенситизации и вторичной гипералгезии. Исследования с внутрисуставной анестезией тазобедренного и коленного суставов при ОА позволяют выявить зависимость периферической составляющей боли от пораженного сустава приблизительно у 60–80% пациентов [13–16]. У отдельных лиц центральные механизмы: дисфункция нисходящего ингибиторного контроля или изменение кортикального процесса — могут играть перво-степенную роль [17].

Центральные механизмы боли действуют на уровне ЦНС, способствуя усилению и увеличению распространности болевых ощущений. Нарушения центрального процесса боли подразделяются на изменения нисходящих механизмов боли и центральную сенситизацию. Нисходящие механизмы боли берут свое начало из ствола головного мозга, гипоталамуса и корковых структур и модулируют сенсорный вход импульсов из основных аfferентных волокон и нейронов задних рогов спинного мозга. Наиболее хорошо описанными нисходящими анальгетическими путями являются серотонинергический, норадренергический и опиоидергические пути.

При их активации происходит высвобождение серотонина, норадреналина и эндогенных опиоидов, которые ингибируют высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров, таких как глутамат. Эта система активируется в ответ на воздействие болевого стимула, приводя к повсеместному уменьшению болевой чувствительности после воздействия острого болевого раздражителя. При хронической боли активность нисходящих механизмов часто ослаблена или отсутствует, данное явление носит название «потеря нисходящей анальгезии», что приводит к гипералгезии и аллодинии [6]. Вклад нисходящего подавляющего контроля, проявляющийся нисходящим облегчающим влиянием, идущим от стволовых структур головного мозга, впервые был изучен на животных. При тщательном изучении этого механизма было обнаружено воздействие серотонинергических путей ствола головного мозга на 5HT₃-рецепторы нейронов спинного мозга [18].

На молекулярном уровне это проявляется дисбалансом таких нейромедиаторов, как серотонин и норадреналин, вовлеченных в развитие хронической боли, ассоциированной с центральной сенситизацией [19]. Значение имеющегося дисбаланса этих нейромедиаторов можно оценить в исследовании эффективности дулоксетина — селективного ингибитора обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина. Так, было показано, что применение дулоксетина в дозе 60–120 мг/сут в течение 13 нед у пациентов с хронической болью при ОА коленного сустава уменьшало выраженность боли на 30% от исходного уровня. Эта динамика была достоверно более выражена, чем при использовании плацебо [20].

Активация ноцицептивных нейронов может осуществляться за счет воздействия локальных болевых стимулов, связанных с воспалением, но скорее всего структурные и биохимические изменения также имеют место в системе, воспринимающей боль. Эту теорию предложили S.P. Ivanavicius и соавт. [21], которые в эксперименте продемонстрировали непостоянную эффективность НПВП. Она достигала максимума на 14-е сутки после повреждения. Со временем анальгетический эффект становился минимальным. Однако на протяжении всего эксперимента amitriptилин и габапентин оставались эффективными. Данные результаты подтверждают теорию о том, что, хотя воспаление и повреждение сустава представляют собой триггеры боли, постоянное воздействие болевого стимула может стать причиной нейрональной пластичности и последующей аномальной чувствительности к боли, не относящейся к воспалению. Центральная сенситизация возникает как результат повреждения ткани и периферической сенситизации, а также за счет выделения медиаторов из поврежденных нервных волокон. Сенситизированные нейроны спинного мозга часто имеют расширенное рецепторное поле. Кроме того, в результате процесса центральной сенситизации больше нейронов в спинномозговом сегменте начинают отвечать на вредные стимулы [12].

В основном формирование центральной сенситизации происходит в стволе головного мозга, где берет начало система нисходящего контроля боли. Это впервые было продемонстрировано в исследованиях на животных с поврежденной периферической чувствительностью, где изучалось влияние ствола на возбудимость нейронов

дорсального рога. В дальнейшем в исследованиях на больных ОА при помощи функциональной нейровизуализации было доказано участие ствола головного мозга, проявляющееся увеличением реакции на механический стимул, действующий на область вторичной гипералгезии [5]. Наличие центральной сенситизации помогло также продемонстрировать исследование с применением фармакологических веществ, эффективных для лечения нейропатической боли, которые способствовали модуляции активности ствола головного мозга. На основании этих данных была выдвинута гипотеза о том, что у пациентов с ОА, имеющих отдаленную боль и измененную поверхностную чувствительность, возникает повышенная активность сети нейронов ствола головного мозга. Впервые этот процесс был зафиксирован в околосинаптическом сером веществе. Проводилась также оценка активности других регионов головного мозга при помощи функциональной МРТ в двух группах (в первую включены больные ОА, во вторую — здоровые люди) в ответ на воздействие холодом и иглой на область сустава. При стимуляции иглой у пациентов с ОА была выявлена значительно более выраженная активность передней поясной зоны, правой дорсолатеральной префронтальной коры, левой средней фронтальной извилины и левой латеральной затылочной области по сравнению со здоровой группой контроля. Влияние игольчатой стимуляции при ОА оценивалось также в группах с наличием и отсутствием признаков нейропатической боли, которые оценивались по шкале PainDETECT. В первой группе отмечалась значительно большая активация околосинаптического серого вещества, чем во второй. Функциональная МРТ помогла продемонстрировать механизм формирования нисходящего влияния на нейроны спинного мозга и области головного мозга, участвующие в этом процессе. Это исследование — одно из немногих, которое наглядно показало супраспинальные механизмы, лежащие в основе возникновения областей с отдаленной болью и изменением поверхностной чувствительности у пациентов с ОА [5].

До настоящего времени роль центральной сенситизации в поддержании боли при ОА практически не учитывалась. Тем не менее этот механизм считается одним из ведущих в формировании хронической боли. Центральная сенситизация усиливает возбудимость нейронов ЦНС и увеличивает передачу сигналов боли. Она возникает в основном в результате усиленного высвобождения глутамата и субстанции P на уровне спинного мозга. Глутамат относится к основным возбуждающим нейротрансмиттерам нервной системы, он активирует NMDA-рецепторы, которые способствуют распространению и усилению болевого ответа. Активация этих рецепторов приводит к стимуляции кальций/кальмодулин-зависимой киназы и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы, что в свою очередь обуславливает модуляцию пластичности ЦНС и возникновения гипералгезии и аллодинии, которые характеризуют центральную сенситизацию. У людей с центральной сенситизацией отмечается снижение порогов восприятия на обширных участках, отражая тем самым увеличение рецепторного поля нейронов спинного мозга. Повторные стимуляции приводят к ощущению временной суммации боли, которая становится более интенсивной, чем после нанесения первого стимула, несмотря на равнозначность раздражителя. По-

вышенный приток импульсов от периферических ноцицепторов модулирует болевую трансмиссию спинномозговых нейронов и ведет к увеличению синаптической возбудимости и уменьшению порога возбудимости, который удлинит стимулирующий вход, усиливая ответ, как на «вредный» (касание иглой), так и на «безобидный» (касание кисточкой) раздражитель. Ответ нейрона на «вредный» раздражитель становится преувеличенным (гипералгезия), или нормальный безобидный раздражитель начинает восприниматься как болевой (аллодиния). При этом зона чувствительности расширяется и болевые ощущения появляются за пределами истинного места повреждения ткани. Существует предположение, что изменения в ЦНС, ассоциированные с хронической болью могут способствовать развитию периферического воспаления [11].

Последние экспериментальные и клинические исследования дали основание полагать, что периферические механизмы при острой боли и длительно существующая потенциация нейрональной чувствительности за счет ноцицептивного входа в дорсальный рог спинного мозга могут обуславливать переход острого процесса в хронический. К тому же недавно было доказано, что локальная и распространенная сенситизация коррелируют с интенсивностью боли. Прогрессирование и хроническое существование скелетно-мышечной боли клинически может сопровождаться расширением зоны ее распространения и увеличением сенситизации [12].

Клиническим проявлением центральной сенситизации при ОА являются признаки нейропатической боли, а также снижение порогов боли на давление, увеличение области с отдаленной болью и гипералгезия [5].

Для нейропатической боли характерны наличие жжения, покалывания, зуда, ощущения прохождения электрического тока, тепла или холода, а также онемения, пощипывания и чувствительности к холоду, теплу, прикосновению и давлению. На основании указанных описательных характеристик боли были разработаны специальные опросники, которые позволяют дифференцировать ноцицептивную и нейропатическую боль [22]. Одним из них является PainDETECT, адаптированный и несколько модифицированный для больных ОА. С его помощью признаки нейропатической боли были обнаружены у 28% больных ОА коленных суставов [23].

Было также показано, что 34% пациентов с гонартрозом используют для описания качества боли нейропатические характеристики [22].

При физикальном обследовании у больных ОА выявляются провоцируемые нейропатические ощущения (чувствительность к легкому прикосновению, давлению): гипералгезия (сниженный болевой порог) или аллодиния (появление боли в ответ на неболевой раздражитель) [22].

Интенсивность нейропатической боли ассоциируется с тяжестью ОА, большим числом болезненных суставов, симптомами депрессии и болевой катастрофизацией [23].

Ранее предполагалось, что преклонный возраст ассоциирован с более высокой частотой нейропатической боли, что связывали с длительностью заболевания. Однако пациенты из группы с признаками нейропатической боли оказались моложе остальных больных. Она была представлена в основном женщинами с несколько более

интенсивной болью и тенденцией к более тяжелому течению и большей продолжительности ОА, чем при отсутствии нейропатических признаков, однако эти различия были не достоверны [22].

Начиная с 1983 г. стали появляться сообщения о роли мышечной системы в формировании боли при ОА. Было продемонстрировано, что наряду с известными путями возбуждения нейронов задних рогов спинного мозга, идущими непосредственно от ноцицепторов пораженного сустава и прилежащих к нему мягких тканей, стимуляция нейронов задних и передних рогов происходит за счет стимулов, исходящих от мышц ног, что говорит о наличии мышечной гипералгезии. Для того чтобы оценить влияние ноцицепции от глубоких тканей, было проведено исследование в двух группах с введением гипертонического раствора натрия хлорида в переднюю большеберцовую мышцу и последующим изучением таких параметров, как интенсивность пиковой боли после введения раствора, время возникновения пиковой боли, время исчезновения боли, площадь распространения отдаленной, иррадирующей боли. В первую группу были включены больные ОА с поражением суставов нижних конечностей, во вторую — здоровые лица, сопоставимые по возрасту, росту и массе тела. У больных ОА боль сохранялась дольше, а пиковая боль возникала позже, чем в контроле (соответственно $11,3 \pm 7,9$ и $6,04 \pm 2,12$ мин, $p=0,025$; $1,4 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,1$ мин). Время до появления пиковой боли коррелировало с интенсивностью боли. При ОА также отмечалось увеличение распространения отдаленной и иррадирующей боли через 2 мин после введения гипертонического раствора натрия хлорида, в то время как у здоровых подобных изменений не наблюдалось. Значительное усиление боли в ответ на введение гипертонического раствора доказывает наличие мышечной гипералгезии. Предположительно, развитие отдаленной боли (как одного из признаков мышечной гипералгезии), возникающей при воздействии «вредных» стимулов, связано с наличием анатомических связей между спинальными нейронами и периферией. Возникновению мышечной гипералгезии может также способствовать подавление активности нисходящей антиноцицептивной системы. У пациентов с ОА в ответ на импульсы, идущие от мышечной ткани, возникает центральная сенситизация, которая проявляется клинически в виде повышения интенсивности боли, увеличения распространенности отдаленной и иррадирующей боли. Наличие мышечной гипералгезии следует учитывать при разработке патогенетического лечения хронической боли при ОА [24].

У значительного числа больных после успешного эндопротезирования сустава отмечается постоянная послеоперационная боль, сохраняющаяся свыше 3 мес, что превышает время, необходимое для нормального заживления. Имеется предположение, что она может быть связана скорее с центральной нервной сенситизацией, нежели с периферическим воспалением и повреждением.

Так, у 44% пациентов после эндопротезирования коленного сустава отмечалась постоянная послеоперационная боль. В большинстве случаев она характеризовалась средней интенсивностью, нерегулярностью, меньшей выраженностью по сравнению с предоперационной болью, в основном описывалась как ноющая. Лишь в 15% случаев боль была интенсивной, и в 13%

случаев она имела нейропатический компонент. Наличие послеоперационной боли у этих больных ассоциировалось с депрессией. Предполагается, что в основе влияния депрессии на развитие послеоперационной боли лежит механизм изменения серотонинергической системы, приводящий к центральной гипервозбудимости и нарушению сна, с повышением болевой чувствительности. Также была выявлена корреляция между сенситизацией, предшествующей оперативному вмешательству, и количеством дополнительных болезненных областей [25].

Наличие центральной сенситизации у пациентов с ОА подтверждается значительно более низким болевым порогом по сравнению со здоровой контрольной группой. Недавно проведенное исследование показало, что у пациентов с утратой трудоспособности, умеренной или выраженной постоянной болью в коленном суставе имелся значительно более низкий порог боли в ответ на давление, чем в здоровой группе контроля. Корреляционный анализ и сложная линейная регрессионная диаграмма позволили установить взаимосвязь между интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале, WOMAC, SF-36 и величиной порога боли в ответ на давление. Была обнаружена корреляция между всеми этими показателями, кроме двух параметров SF-36: эмоций и общего состояния здоровья. Низкий порог боли ассоциировался с высокой интенсивностью боли, утратой трудоспособности и низким качеством жизни [26].

В этой работе у пациентов с ОА коленного сустава также была выявлена генерализованная гипералгезия, как в поверхностных, так и в глубоких структурах. Даже при одностороннем ОА в пораженном и контралатеральном интактном суставе степень выраженности гипералгезии была одинаковой [26].

Эти данные продемонстрировали, что индуцированные центральными структурами нейропластические изменения, проявляющиеся пониженным порогом боли в ответ на давление, могут участвовать в поддержании хронического болевого состояния.

Коморбидные расстройства, ассоциированные с остеоартрозом

Помимо центральной и периферической сенситизации, в поддержании хронической боли могут участвовать нерегионарные факторы, такие как слабость, когнитивные проблемы, а также изменение настроения, которые относятся к системным коморбидным расстройствам.

В последних исследованиях у 1/3 пожилых пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава отмечались выраженные коморбидные нарушения, которые были ассоциированы с повышенной интенсивностью боли. Было показано, что боль при ОА является предиктором нарушений сна. Также была выявлена значительная ассоциация нарушения сна с наличием рентгенологических

признаков ОА [27]. В нескольких исследованиях было показано, что боль ассоциируется с высоким уровнем депрессии и слабостью. Было обнаружено, что слабость может быть предиктором боли. Кроме того, слабость коррелирует как с нарушениями сна, так и с депрессией [28–30].

Эти данные могут отчасти объяснить отсутствие корреляции между интенсивностью боли и структурными изменениями в суставе при ОА. Так, K.W. Kim и соавт. [31] показали, что при незначительных рентгенологических признаках ОА существует ассоциация интенсивности боли с депрессией. В этой работе также оценивались характер и частота коморбидной патологии. У 37% больных наиболее выраженным коморбидным нарушением была депрессия, у 37% – расстройства сна и у 26% – слабость.

Вероятно, наличие интенсивной боли может использоваться в качестве маркера, позволяющего выявить пациентов, которым показано обследование для исключения депрессии, слабости и нарушений сна. К тому же взаимосвязь боли с этими проявлениями следует учитывать при разработке новых методов лечения ОА. E.H. Lin и соавт. [32] обнаружили, что уменьшение депрессии способствует уменьшению боли при ОА.

В современном лечении ОА анальгетическая терапия является основной, поскольку доказательств модифицирующего воздействия препаратов на течение заболевания пока мало. По-видимому, одним из возможных объяснений недостаточной эффективности проводимой терапии является несоответствие между применяемыми медикаментами и механизмами формирования боли, которая является результатом комплексного взаимодействия различных патогенетических факторов. Поскольку в патогенезе хронической боли при ОА наряду с ноцицептивными важную роль играют дисфункциональные механизмы, рациональная терапия должна воздействовать не только на воспалительный процесс, но и на структуру ЦНС.

Не исключено, что применение анальгетических препаратов с отличным от НПВП механизмом действия может обеспечить уменьшение боли и функциональной недостаточности, а также повышение качества жизни больных ОА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2157–65. DOI: 10.1093/rheumatology/ker283. Epub 2011 Sep 27.
2. Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва: ФГБУ «НИИР» РАМН; 2011. [Galushko EA. Mediko-sotsial'naya znachimost' revmaticeskikh zabolevaniy. Diss. ... dokt. med. nauk. Moskva: FGBU «NIIR» RAMN; 2011. [Medico-social importance of rheumatic diseases: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow: FGBU «NIIR» RAMN; 2011.
3. Lee YC, Nassikas N, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):211. DOI: 10.1186/ar3306.

4. Lim AY, Doherty M. What of guidelines for osteoarthritis? *Int J Rheum Dis.* 2011;14(2):136–44. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x.
5. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1226–34. DOI: 10.1002/art.24837.
6. Altman RD, Abramson S, Caplan AI. Management of osteoarthritis. Knee pain: The state of the science. Medical Education resources. Ins June 2006.
7. Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol.* 2009;90(5):463–79. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2009.00676.x.
8. Enohumah KO, Imarengiaye CO. Pain in osteoarthritis. *African J Biomedical Res.* 2008;11:119–28.
9. Crema MD, Roemer FW, Zhu Y, et al. Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging the MOST study. *Radiology.* 2010;256(3):855–62. DOI: 10.1148/radiol.10091467. Epub 2010 Jun 8.
10. Englund M, Guermazi A, Roemer FW, et al. Meniscal pathology on MRI increases the risk for both incident and enlarging subchondral bone marrow lesions of the knee: the MOST study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1796–802. DOI: 10.1136/ard.2009.121681. Epub 2010 Apr 26.
11. Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):212.
12. Im HJ, Kim JS, Li X, et al. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2995–3005. DOI: 10.1002/art.27608.
13. Kirwan JR, Currey HL, Freeman MA, et al. Overall long-term impact of total hip and knee joint replacement surgery on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994;33(4):357–60.
14. Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol.* 1996;23(6):1031–6.
15. Crawford RW, Gie GA, Ling RS, Murray DW. Diagnostic value of intra-articular anaesthetic in primary osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(2):279–81.
16. Ethgen O, Bruyere O, Richy F, et al. Health related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A(5):963–74.
17. Dray A, Read SJ. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2178>.
18. Rahman W, Bauer CS, Bannister K, et al. Descending serotonergic facilitation and the antinociceptive effects of pregabalin in a rat model of osteoarthritic pain. *Mol Pain.* 2009;5:45. DOI: 10.1186/1744-8069-5-45.
19. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci.* 1991;14:219–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.14.030191.001251>.
20. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain.* 2009;146(3):253–60. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.024. Epub 2009 Jul 21.
21. Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, et al. Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation. *Pain.* 2007;128(3):272–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.12.022>.
22. Hochman JR, French MR, Bermingham SL. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(7):1019–23. DOI: 10.1002/acr.20142.
23. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(6):647–54. DOI: 10.1016/j.joca.2011.03.007. Epub 2011 Apr 8.
24. Bajaj P, Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain.* 2001;93(2):107–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00300-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00300-1).
25. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain.* 2011;152:566–72. DOI: 10.1016/j.pain.2010.11.023. Epub 2011 Jan 15.
26. Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, 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(10):1424–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24120>.
27. Allen KD, Renner JB, Devellis B, et al. Osteoarthritis and sleep: the Johnston County osteoarthritis project. *J Rheumatol.* 2008;35(6):1102–7. Epub 2008 May 15.
28. Hawker GA, French MR, Waugh EJ, et al. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(11):1365–71. DOI: 10.1016/j.joca.2010.08.002. Epub 2010 Aug 10.
29. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol.* 1996;23(8):1407–17.
30. Stebbings S, Herbison P, Doyle TC, et al. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology (Oxford).* 2009;49(2):361–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kep367. Epub 2009 Dec 10.
31. Kim KW, Han JW, Cho HJ, et al. Association between comorbid depression and osteoarthritis symptom severity in patients with knee osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(6):556–63. DOI: 10.2106/JBJS.I.01344.
32. Lin EH, Katon W, Von Korff M, et al. Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(18):2428–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.18.2428>.