

БОЛЬ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ: СИМПТОМ ИЛИ БОЛЕЗНЬ?

Михаил Сергеевич Протопопов¹, Рашид Асхатович Гиниатуллин²,
Светлана Анатольевна Лапшина¹, Диана Ильдаровна Абдулганиева¹

¹Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: mikhailprotopopov@gmail.com,

²Университет Восточной Финляндии, Куопио, Финляндия, Yliopistonranta 1, PL 1627, 70211

Реферат. Рассмотрены основные аспекты боли при остеоартрозе с обсуждением роли ноцицептивной боли как основного компонента болевого синдрома. Приведены свидетельства активации воспаления при остеоартрозе и его значения в патогенезе боли, роль провоспалительных цитокинов, простаноидов и простагландина E в развитии воспаления и болевого синдрома. Дана оценка центральной сенситизации и нейропатической боли как компонентов болевого синдрома при остеоартрозе. Описана роль полиморфизма генов, кодирующих ряд энзимов, а также канальных белков в развитии и выраженности болевого синдрома. Освещены потенциальные возможности направленной анальгетической терапии у пациентов с остеоартрозом с точки зрения патогенеза боли.

Ключевые слова: остеоартроз, остеоартрит, боль.

PAIN AT OSTEOARTHRITIS: SYMPTOM OR DISEASE

Mikhail S. Protopopov¹, Rashid A. Giniatullin²,
Svetlana A. Lapshina¹, Diana I. Abdulganieva¹

Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerov str.,
49, e-mail: mikhailprotopopov@gmail.com,

²University of Eastern Finland, Kuopio, Finland,
Yliopistonranta 1, PL 1627, 70211

The article reviews the main aspects of pain in osteoarthritis (OA). Nociceptive pain is discussed as the main component of pain syndrome. The current evidence for the inflammation activation in OA is described; its role in the pathogenesis of the pain syndrome is discussed. The role of pro-inflammatory cytokines as well as prostanoids and prostaglandin E in developing inflammation and pain in OA is reviewed. The central sensitization and neuropathic pain are estimated as the components of the pain syndrome in OA. The role of a number of channel proteins and enzymes-coding genes polymorphisms in pain development and intensity in patients with OA is described. Perspectives for targeted pain-relieving treatments in patients with OA are discussed considering the pain pathogenesis.

Key words: osteoarthritis, pain.

Остеоартроз, или остеоартрит (ОА), — это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости,

синовиальной оболочки, связок, капсулы, около-суставных мышц [1]. Эта патология является наиболее часто встречаемой среди заболеваний ревматического профиля. Распространённость ОА достигает 20% во взрослой популяции [1]. Одной из причин инвалидизации пациентов с ОА нередко является выраженный стойкий болевой синдром [44]. Зачастую ОА воспринимается как дегенеративно-дистрофическое заболевание, что не вполне верно, так как более корректно описать его не просто как процесс изнашивания хряща, а, скорее, как нарушение ремоделирования тканей сустава, которое инициируется и поддерживается рядом провоспалительных медиаторов [37]. Наиболее значительными факторами риска ОА являются возраст более 40 лет, женский пол, предшествующая травма сустава, избыточная масса тела, генетическая предрасположенность, а также механические факторы, включая нерациональное распределение нагрузки на сустав и изменение формы сустава [11, 22].

Боль в пораженных суставах служит ключевым проявлением ОА, определяющим качество жизни, а также причиной обращения к врачу практически во всех случаях [7, 19, 42]. При этом интенсивность болевого синдрома может варьировать от незначительной периодической боли до выраженного болевого синдрома, приводящего к невозможности ухода за собой [44]. Боль также является ключевым показателем для оценки общего состояния пациента и эффективности терапии. Большинство интегральных показателей, предназначенных для оценки качества жизни пациентов с ОА, к примеру WOMAC, ориентированы прежде всего на оценку выраженности боли у пациентов [10].

Международная ассоциация по изучению болей (The International Association for the Study of Pain) определяет боль как «неприятное сенсорное

и эмоциональное ощущение, связанное с действительным или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения» [43]. Боль – это комплексный субъективный феномен, и каждый пациент имеет особое восприятие боли, определяемое биологическими, психологическими и социальными факторами [50]. В обычных условиях боль предупреждает о физическом повреждении, играя защитную роль, и заставляет пациента избегать причины подобного повреждения. Однако это не относится к заболеваниям, характеризующимся хроническим болевым синдромом, в частности к ОА. В отличие от большого числа состояний, при которых боль кратковременна и проходит после устранения или заживления первичного повреждения, ОА – хроническое заболевание, которое не разрешается самостоятельно. Таким образом, ОА сопровождается хронической болью. Помимо своей ноцицептивной роли, подобная боль свидетельствует о неполной адаптации к изменениям, возникшим в ходе болезни, а также отражает ряд других аспектов болевого синдрома, роль которых пока не вполне ясна.

Причины и механизмы возникновения, а также прогрессирования болевого синдрома у пациентов с ОА нельзя назвать полностью понятными. Хрящевая ткань, которая первично поражается при ОА, лишена нервных окончаний, лишь её поражением объяснить возникновение болей при ОА невозможно. Более того, существует диссонанс между качеством жизни пациентов с ОА, оценённым посредством индекса WOMAC, и рентгенологической стадией ОА. Так, клинические проявления остеоартрита наблюдаются реже, чем рентгенологические. Во Фремингемском исследовании частота рентгенологических изменений в коленных суставах, которые можно было расценить как остеоартрит, наблюдались у 19% пациентов, в то время как клинические проявления ОА коленных суставов – лишь у 7% [23]. Систематический обзор, посвящённый проблеме болей при ОА, продемонстрировал, что лишь 15–76% пациентов с характерными болями в области коленного сустава имели рентгенологические признаки заболевания, и наоборот, лишь 15–81% пациентов с рентгенологическими изменениями в коленных суставах, характерных для ОА, сообщали о наличии болей [9]. В исследованиях, оценивавших выраженность болевого синдрома и ухудшение качества жизни пациентов в зависимости от рентгенологической стадии ОА,

не было продемонстрировано достоверной связи между этими показателями [17].

Болевые ощущения у пациентов с ОА были предметом изучения ряда исследователей, которые пытались оценить боль не только с качественной, но и с количественной стороны. Так, в исследовании Hawker et al., было показано, что пациенты с ОА коленного и тазобедренного суставов описывали два типа боли – перемежающуюся, которая была достаточно интенсивна и зависела преимущественно от физической нагрузки (механическая боль), и хроническую ноющую боль, которая сохранялась у пациентов на протяжении длительных периодов времени («фоновая» боль) [30]. На ранних стадиях ОА наблюдался преимущественно первый тип болей, а хроническая «фоновая» боль присоединялась на более позднем сроке заболевания. При этом интермиттирующая механическая боль в значительно большей степени влияла на повседневную активность и качество жизни пациентов с ОА, заставляя их избегать физической активности, провоцирующей болевой синдром [30]. Соответственно логично ожидать, что в основе данных типов боли лежат различные звенья патогенеза. В дополнение к концепции механической и фоновой боли было показано, что при ОА наблюдается значительная вариативность выраженности болей в зависимости от времени суток. Причина таких значительных вариаций не вполне понятна, и также может быть связана с преобладанием тех или иных звеньев патогенеза боли у различных пациентов [3]. Характеристика болей у пациентов с ОА также варьирует. К примеру, около трети всех больных с гонартрозом описывают боль как жгучую, сопровождающуюся покраснением, онемением, т.е. сходную по описанию с нейропатической болью [32], несмотря на то что поражения отдельных нервов при этом обычно не выявляются.

Таким образом, в настоящий момент этиология болевого синдрома при ОА считается мультифакториальной с вовлечением как интраартикулярных, так и экстраартикулярных факторов в формирование единой картины боли [44]. В данном обзоре представлена характеристика различных типов болей при ОА, их патогенеза и их оценка как потенциальных мишеней анальгетической терапии при ОА.

Ноцицептивная боль. Большинство работ в отношении источников ноцицептивной боли при ОА посвящено ОА коленного сустава. Элементы

коленного сустава получают чувствительную иннервацию от двух крупных нервов – заднего артикулярного нерва (ветвь большеберцового нерва), и медиального артикулярного нерва, отходящего от бедренного или запирательного нерва, что дает до 90% чувствительной иннервации сустава [54]. Все структуры сустава, за исключением хряща, иннервированы [62]. Нервы состоят как из миелинизированных, так и из немиелинизированных волокон. Миелинизировано около 20% аксонов, преимущественно механорецепторов. Около 80% аксонов немиелинизировано, из них около 50% приходится на симпатические нервные волокна, остальное – на чувствительные нервные волокна [16, 58].

В общих чертах эти рецепторы отвечают на давление, растяжение или болевые импульсы. Их функции тесно переплетаются: к примеру, ряд немиелинизированных волокон с медленным проведением отвечают на механические стимулы [57].

При ОА, характеризующемся избыточной механической нагрузкой на сустав, данные рецепторы активируются в результате этой избыточной нагрузки, а также при относительной перегрузке отдельных элементов сустава в результате перераспределения нагрузки, связанного с неравномерной деструкцией хряща. Таким образом, возникает болевой синдром, который пациенты описывают как острые боли при обострениях, связанных с механической перегрузкой сустава.

Таблица

Классификация рецепторов коленного сустава (адаптировано из Salo P. «The role of joint innervation in the pathogenesis of arthritis» // CJS, Vol. 42, No. 2, April 1999, p.91–100)

Тип	Морфология	Размер, мкм	Расположение	Диаметр аксона, мкм	Функциональная характеристика
I	Круглые или овоидные. Прочная капсула. Разветвленные нервные терминалы. Связаны в кластеры по 3-6 рецепторов	100x40	Поверхностная капсула сустава	5-8	Механорецептор (низкий порог возбудимости, медленно адаптирующийся)
II	Цилиндрические или конические. Толстая плотная капсула (до 10-12 слоев). Одиночная нервная терминаль (иногда одна на 2 или 3 рецептора). Связаны в кластеры по 3-6 рецепторов	280x120	Фиброзная капсула (глубокие слои), жировая ткань	8-12	Механорецептор (низкий порог возбудимости, быстро адаптирующийся)
III	Веретенообразные. Тонкая капсула (1-3 слоя). Весьма разветвленные нервные терминалы. Обычно одиночные, иногда – кластеры до 3 рецепторов	600x100	Связки, сухожилия	13-17	Механорецептор (высокий порог возбудимости, медленно адаптирующийся)
IV a	Немиелинизированные сплетения	< 1,5	Фиброзная капсула, связки, жировая ткань, сосуды, субсиновиальное расположение	2-5 (слабо миелинизированные)	Ноцирецептор (неадаптирующийся)
b	Немиелинизированные свободные нервные окончания	0,5 – 1,5	Связки, сухожилия	< 2,0 (немиелинизированные)	Ноцирецептор (неадаптирующийся)
c	Немиелинизированные нервные терминалы	< 1,0	Стенки малых артерий и артериол	< 2,0	Вазомоторные, эфферентные

Ткани суставов содержат большое количество чувствительных нервных окончаний, которые могут быть грубо подразделены на 4 группы (табл. 1). Три типа представляют собой корпускулярные механорецепторы, четвертый тип, значительно более многочисленный, – свободные нервные окончания.

Роль локального воспаления и цитокинов. Роль хронического воспаления в патогенезе ОА и формировании болевого синдрома значительна, но пока недостаточно изучена. Считается, что у человека, не страдающего ОА, хондроциты характеризуются весьма низким уровнем метаболической активности, находясь в «спящем» состоянии.

На поверхности хондроцитов имеются рецепторы к компонентам экстрацеллюлярного матрикса, многие из которых также стимулируются и механически. Активация подобных рецепторов стимулирует выработку матриксных протеиназ, а также провоспалительных цитокинов и хемокинов [37].

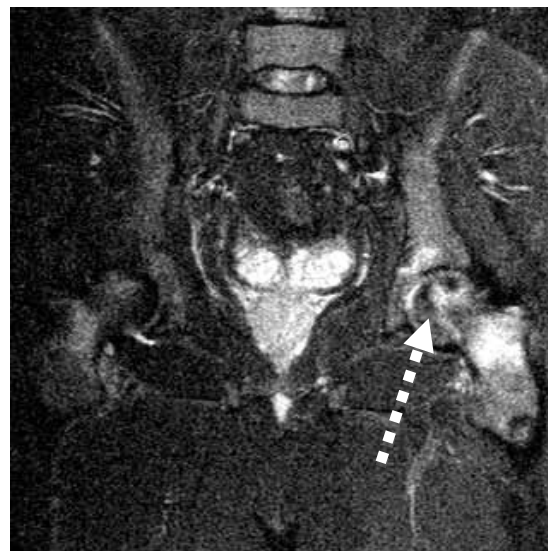


Рис. Магнитно-резонансная томограмма тазобедренных суставов в режиме STIR. Показаны реактивный синовит (гиперинтенсивный сигнал – сплошная стрелка), отек костной ткани слева (гиперинтенсивный сигнал – пунктирная стрелка). Также определяются снижение толщины хряща, формирование субхондральных кист (неоднородность сигнала слева, L-левая сторона). Рисунок из архива авторов.

При ОА, который отличается избыточной механической нагрузкой на сустав, хондроциты активируются, что характеризуется клеточной пролиферацией, формированием кластеров клеток, а также избыточной продукцией хондроцитами как компонентов матрикса хряща, так и энзимов, приводящих к деградации матрикса. К числу последних относятся различные типы металлопротеиназ, в частности аггрекеназы и коллагеназы [26, 64]. Активация хондроцитов происходит при участии транскрипционного фактора NF-κB [26]. По мере деградации хрящевого матрикса образуются продукты деградации, к примеру фибронектин и фрагменты коллагена. Данные вещества по принципу обратной связи также стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1, а также хемокинов и металлопротеиназ [24, 33, 49]. Провоспалительные цитокины активируют процессы хронического воспаления и неоангиогенеза в синовиальной оболочке и субхондральной кости. Эти процессы у пациентов с ОА выражены в значительно меньшей степени, чем при типичных воспалительных артритах, например при ревматоидном полиартрите, но,

тем не менее, приводят к развитию синовита и остеоита в участках истончения хрящевой ткани. Наличие синовита и остеоита у пациентов с ОА было подтверждено посредством магнитно-резонансной томографии (см. рис.) [48]. Также отмечается клеточная, прежде всего макрофагальная

инфильтрация синовиальной оболочки и субхондральной кости [48]. Синовит, наблюдаемый у пациентов с ОА, сопровождался рядом гистологических изменений, включая макрофагальную и лимфоцитарную инфильтрацию, в том числе с образованием конгломератов клеток, более чем у 50% пациентов с ОА [47]. Также отмечалась избыточная васкуляризация участков воспаления в результате неоангиогенеза [6].

Связь между синовитом и симптомами ОА была впервые продемонстрирована Torres et al. [63], показавшими, что синовит, нарушение целостности менисков и костно-мозговой отек, определяемый посредством магнитно-резонансной томографии, коррелируют с выраженностью симптомов ОА. Другие исследователи [31] подтвердили этот результат, сообщая, что изменение выраженности болевого синдрома зависит от интенсивности синовита. Подобная связь наблюдалась также у пациентов с рентгенологическими стадиями ОА [55].

Уровни провоспалительных медиаторов (цитокины, хемокины), которые способны влиять на выраженность локального воспаления и синовита, также повышены у пациентов с ОА. Лучше

всего изучены интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли альфа, которые, помимо влияния непосредственно на интенсивность воспалительного процесса, способны усиливать процессы дегенерации хряща [26]. Тем не менее попытки их заблокировать у пациентов с ОА продемонстрировали лишь весьма скромную клиническую эффективность [15, 39], что позволяет предположить их незначительную роль в непосредственном формировании болевого синдрома при ОА.

Воспалительный процесс в хряще и других тканях сустава приводит к высвобождению большого количества простаноидов, образование которых катализируется циклооксигеназой. Прежде всего речь идет о простагландинах (PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂) и тромбоксане [20]. Именно на блокирование синтеза простаноидов направлено использование препаратов, ингибирующих циклооксигеназу-1 и -2, которые широко используются для лечения ОА (нестероидные противовоспалительные препараты, коксибы, глюкокортикоиды) [72]. Активация циклооксигеназы также усиливает выработку матриксной металлопротеиназы-3, снижает синтез коллагена и стимулирует апоптоз хондроцитов. Из вышеперечисленных медиаторов главный вклад в развитие воспалительной боли при ОА вносит PGE₂ [60], который оказывает свой эффект посредством влияния на спектр E-простагландинных рецепторов (EP1, EP2, EP3, EP4), присутствующих в периферических сенсорных нейронах и спинном мозге [20]. Активация этих рецепторов связана с целым рядом эффектов. В конечном итоге она приводит к повышению синтеза интерлейкина-6 и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) – мощных алгетических и провоспалительных факторов [12, 28].

Таким образом, хронический воспалительный процесс в суставе при ОА приводит к развитию так называемой фоновой боли как классического признака воспаления.

Генетические механизмы ОА. Многочисленные исследования показывают, что выраженность болевого синдрома у пациентов с ОА может изменяться в зависимости от полиморфизма генов, кодирующих различные рецепторы и трансмембранные белки, экспрессируемые клетками ноцицептивной системы, а также другими компонентами сустава. Крупнейшее исследование arсOGEN [4], ставившее своей целью определение специфических генов в геноме человека, отвечающих за более высокий риск развития ОА, выявило 4 гена, отвечающих за синтез различных ферментов

(GLT8D1 – гликозилтрансфераза, ASTN2 – астротактин, CHST11 – углеводная сульфотрансфераза и TP63 – опухолевый (трансформационный) протеин), с более высокой частотой определявшихся у пациентов с симптоматическим ОА по сравнению с пациентами, которые не испытывали значительной боли, и здоровыми добровольцами. Ни один из этих генов и их эффекты ранее не были описаны в литературе.

Исследование, построенное на принципах arсOGEN, идентифицировало дополнительный ген – MCF2L, мононуклеотидный полиморфизм которого также был связан с более высокой частотой симптоматического ОА [18]. MCF2L кодирует Rho-специфичный DBS фактор обмена гуанинового нуклеотида, который фосфорилируется рецептором к нервному фактору роста и, являясь активированным, активирует миграцию шванновских клеток [73]. Кроме того, получены доказательства того, что экспрессия определенных аллелей генов, кодирующих катионный канал «транзиентного рецепторного потенциала» (TRPV1), представленного на мембране рецепторов хондроцитов и периферических нервных волокон, отвечающих за температурную чувствительность, ассоциирована с выраженностью болевого синдрома при ОА. Так, аллель TRPV1 585 Pe–Pe был ассоциирован с более низким риском выраженного болевого синдрома при ОА вне зависимости от рентгенологической стадии ОА [65]. Важное значение TRPV1 в формировании болевого синдрома при ОА было показано на модели ОА у крыс. Назначение селективного антагониста TRPV1 рецептора животным приводило к снижению активации специфических для ноцицепции сенсорных нейронов [14].

Доказана более высокая частота (OR 1,35) определенных мононуклеотидных полиморфизмов гена парного аминокислотконвертирующего фермента 4 (PASE4), активирующего агрегказы, вызывающие дегенерацию хряща [40], у пациентов с симптоматическим ОА по сравнению с пациентами с сопоставимыми рентгенологическими стадиями, у которых симптоматика отсутствовала [41].

Изучен ген P2X7, кодирующий рецептор, активируемый внеклеточной АТФ, который широко экспрессируется клетках макрофагального ростка. Мононуклеотидный полиморфизм этого гена определяет необычную и легко диагностируемую с помощью красителей способность данного белка формировать большую пору для прохождения

через мембрану высокомолекулярных субстанций [25]. У пациентов с рентгенологической картиной ОА, у которых наблюдался гипофункциональный вариант данного канала (слабое открытие поры), частота и выраженность клинических проявлений ОА были значительно меньшими [34]. В связи с этими открытиями эффективность селективных антагонистов P2X7 при воспалительной и нейропатической боли в настоящий момент активно изучается [34].

Наконец, определено, что достаточно часто встречаемый полиморфизм Val-158-Met снижает активность катехоламинтрансферазы, катализирующей распад катехоламинов, и увеличивает риск развития болевого синдрома при ОА тазобедренного сустава у женщин, но не у мужчин [66].

Таким образом, идентифицированы гены, полиморфизм которых значительным образом увеличивает вероятность развития выраженного болевого синдрома при ОА. Тем не менее необходимо отметить, что результаты вышеупомянутых исследований получены преимущественно на небольших когортах, и требуются более крупные исследования для подтверждения полученных результатов [64].

Нейропатическая боль. Несмотря на то что широко признается роль ноцицепции в формировании болевого синдрома при ОА, данные о наличии иннервационных нарушений, а также описание картины боли с характерными признаками нейропатической боли у ряда пациентов с ОА позволяют предположить, что нейропатическая боль является также компонентом комплексного болевого синдрома при данном заболевании [46, 56]. Это предположение подтверждается фактом, что интенсивность боли при ОА может уменьшиться при лечении габапентином [51, 69], применяемым для лечения нейропатической боли. При назначении пациентам с ОА лидокаина внутривенно также был отмечен положительный эффект в отношении снижения выраженности болевого синдрома [21]. Тем не менее число пациентов с ОА и признаками нейропатической боли относительно невелико (5–35%, по различным данным) [32, 46, 61], что не дает возможности считать нейропатическую боль обязательным атрибутом болевого синдрома при ОА.

Роль иннервации. Повреждение тканей повышает локальную экспрессию нервного фактора роста фибробластами в ответ на стимуляцию фактором некроза опухоли альфа или интерлейкином-1 [29, 52]. Так, Walsh et al. выявили наличие

в суставах значительного количества сенсорных волокон, экспрессирующих нервный фактор роста, и предположили, что их появление может быть дополнительным источником боли при ОА [27, 67, 68]. Участки избыточного неоангиогенеза были связаны с локальным замещением костного мозга участками фиброваскулярной ткани (как следствие хронического воспаления), экспрессирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Экспрессия VEGF была также отмечена в хондроцитах, прилегающих к участкам неоангиогенеза.

Приблизительно треть немиелинизированных нервных окончаний в суставах содержат субстанцию Р и/или пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP) [27, 54]. Оба этих нервных медиатора могут выступать в роли провоспалительных медиаторов [35, 36]. Субстанция Р – вазодилататор, увеличивающий капиллярную проницаемость, способный выступать в роли агента хемотаксиса для лейкоцитов и фибробластов. CGRP – потенциальный вазодилататор, митоген для эндотелиальных клеток и мощный дегранулятор тучных клеток. Действуя вместе, эти нейропептиды могут в значительной степени потенцировать воспалительный ответ. Неудивительно, что их уровень в пораженных суставах и параартикулярных тканях у пациентов с артритами повышен [71].

Ряд исследований показали, что нейрональные механизмы играют значительную защитную роль. В непораженных суставах, растяжение связок суставов провоцирует активацию механорецепторов, повышающих активность γ -нейронов, взаимодействующих с α -нейронами, которые сокращают соответствующие группы мышц, и за счет этого поддерживающих стабильность сустава. Снижение афферентной импульсации в таких случаях ведет к недостаточной активации γ -нейронов и соответственно снижению мышечной силы групп мышц, поддерживающих конфигурацию сустава, может более значительно влиять на ноцицепторы. Подобное снижение афферентной импульсации может быть результатом уменьшения количества соответствующих рецепторов, зафиксированного у пожилых людей и у пациентов с ОА по сравнению со здоровыми молодыми людьми и новорожденными [59].

Центральная сенситизация. Продолжительная стимуляция ноцирецепторов может вызывать продолжительное, но обратимое увели-

чение возбудимости и синаптической эффективности нейронов центрального ноцицептивного пути, что называется феноменом центральной сенситизации. Последняя проявляется в виде гиперчувствительности к болевым раздражителям, особенно в виде динамической тактильной аллодинии, вторичной гипералгезии на укол или давление или прочих неврологических феноменов. Она может быть легко воссоздана даже на здоровых добровольцах с помощью диверсифицированных повторяющихся болевых стимулов. В дополнение к гиперчувствительности центральная сенситизация приводит к изменению мозговой деятельности, которую возможно определить посредством электрофизиологических или иных методов визуализации [70].

Центральная сенситизация наблюдается при многих заболеваниях, проявляющихся хроническим болевым синдромом, в том числе при ОА, влияя на общую картину боли. Так, в отличие от группы здоровых добровольцев, у пациентов с ОА, который сопровождается длительным болевым синдромом, болевая реакция может провоцироваться параартикулярным введением гипертонического раствора хлорида натрия [8]. Пациенты с более высоким уровнем предоперационной боли, связанной с ОА, и низким болевым порогом характеризовались также более интенсивной и продолжительной болью в послеоперационном периоде после эндопротезирования коленного сустава, что можно считать проявлением сенситизации [38]. В исследовании MOST продемонстрировано, что выраженность болевого синдрома у пациентов с ОА коленного сустава была связана с более низким порогом болевой чувствительности и более высоким уровнем центральной сенситизации, при этом ни один из этих показателей, как и собственно выраженность болевого синдрома, не коррелировали с продолжительностью ОА и рентгенологической стадией. Это дает основания утверждать, что сенситизация играет значительную роль в восприятии пациентами болевого синдрома при ОА [45]. Косвенно в поддержку теории о значительной роли сенситизации в формировании болевого синдрома при ОА свидетельствует тот факт, что пациенты с ОА демонстрируют значительный ответ на лечение плацебо в отношении снижения болевого синдрома и улучшения качества жизни, но не в отношении рентгенологического прогрессирования заболевания [2]. Показана эффективность препаратов центрального действия, к примеру дулоксетина, по срав-

нению с плацебо в снижении выраженности болевого синдрома у пациентов с ОА коленного сустава [13]. Таким образом, центральная сенситизация играет значительную роль в комплексной картине болевого синдрома при ОА, а препараты, снижающие уровень центральной сенситизации, могут рассматриваться как потенциально применимые в лечении ОА.

Заключение. Болевой синдром при ОА имеет многофакторное происхождение, что предполагает вовлечение различных ноцицептивных механизмов. Так, интенсивность и характеристика болевых проявлений зависит от таких факторов, как генетические особенности отдельного пациента, наличие и интенсивность локального воспаления, наличие центральной сенситизации, и, наконец, субъективного отношения пациентов к боли. В большинстве случаев пациенту сложно охарактеризовать, а врачу – оценить вклад того или иного компонента боли в интегральную картину алгического синдрома при ОА, что определяет сложности адекватной анальгетической терапии при данном заболевании. Поэтому важными являются разработка критериев, выявляющих разные компоненты ноцицептивного ответа у данного пациента, и дальнейшее развитие методов объективной их оценки с вовлечением генетического анализа. Идентификация механизмов боли открывает дополнительные возможности персонализированных подходов в лечении ОА, так как стандартный подход к пациентам с ОА в настоящий момент направлен преимущественно лишь на купирование ноцицептивной и воспалительной боли, а потому далеко не всегда способен обеспечить долговременный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Клинические рекомендации [Под ред. Е.Л. Насонова]. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
2. Abhishek A., Doherty M. Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013. № 21. P. 1229–1235.
3. Allen K.D., Coffman C.J., Golightly Y.M. et al. Daily pain variations among patients with hand, hip, and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009. №17. P. 1275–1282.
4. ArcOGEN-Consortium. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study // *Lancet*. 2012. № 380 P. 815–823.
5. Ashraf S., Mapp P.I., Walsh D.A. Contributions of angiogenesis to inflammation, joint damage, and pain in a rat model of osteoarthritis // *Arthritis Rheum*. 2011. № 63. P. 2700–2710.
6. Ashraf S., Wibberley H., Mapp P.I. et al. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential

- source of pain in osteoarthritis // *Ann. Rheum Dis.* 2011. № 70. P. 523–529.
7. Ayis S., Dieppe P. The natural history of disability and its determinants in adults with lower limb musculoskeletal pain // *J. Rheumatol.* 2009. № 36. P. 583–591.
 8. Bajaj P., Graven-Nielsen T., Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study // *Pain.* 2001. № 93. P. 107–114.
 9. 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. P. 116.
 10. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H. et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee // *J. Rheumatol.* 1988. № 15. P. 1833–1840.
 11. Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. № 18. P. 24–33.
 12. Brenn D., Richter F., Schaible H. Sensitization of unmyelinated sensory fibers of the joint nerve to mechanical stimuli by interleukin-6 in the rat: an inflammatory mechanism of joint pain // *Arth. Rheum* 2007. Vol. 56, № 1. P. 351–359.
 13. 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. №146. P. 253–260.
 14. Chu K.L., Chandran P., Joshi S.K. et al. TRPV1-related modulation of spinal neuronal activity and behavior in a rat model of osteoarthritic pain // *Brain research.* 2011. № 1369. P. 158–166.
 15. Cohen S.B., Proudman S., Kivitz A.J. et al. A randomized, double-blind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee // *Arth. Res. Ther.* 2011. № 13. P. R125.
 16. Craig A.D., Heppelmann B., Schaible H.G. The projection of the medial and posterior articular nerves of the cat's knee to the spinal cord // *J. Comp Neurol.* 1988. № 276. P. 279–288.
 17. Cubukcu D., Sarsan A., Alkan H. Relationships between pain, function and radiographic findings in osteoarthritis of the knee: a cross-sectional study // *Arthritis.* 2012. Article ID 984060 (E-pub 2012 Nov 19).
 18. Day-Williams A.G., Southam L., Panoutsopoulou K. et al. A variant in MCF2L is associated with osteoarthritis // *Am. J. Hum. Genet.* 2011. № 89. P. 446–450.
 19. Dominick K.L., Ahern F.M., Gold C.H., Heller D.A. Health-related quality of life and health service use among older adults with osteoarthritis // *Arth. Rheum.* 2004. № 51. P. 326–331.
 20. Dray A., Read S.J. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain // *Arth. Res. Ther.* № 9(3). P. 212.
 21. Duarte R.V., Raphael J.H., Dimitroulas T. et al. Osteoarthritis pain has a significant neuropathic component: an exploratory in vivo patient model // *Rheumatol Int.* 2014. № 34. P. 315–320.
 22. Felson D.T., Lawrence R.C., Dieppe P.A. et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors // *Ann. Intern Med.* 2000. № 133. P. 635–646.
 23. Felson D.T., Naimark A., Anderson J. et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study // *Arth. Rheum.* 1987. № 30. P. 914–918.
 24. Fichter M., Korner U., Schomburg J. et al. Collagen degradation products modulate matrix metalloproteinase expression in cultured articular chondrocytes // *J. Orthop Res.* 2006. № 24. P. 63–70.
 25. Fuller S.J., Stokes L., Skarratt K.K. et al. Genetics of the P2X7 receptor and human disease // *Purinergic Signal.* 2009. № 5. P. 257–262.
 26. Goldring M.B., Marcu K.B. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases // *Arth. Res. Ther.* 2009. № 11. P. 224.
 27. Hanesch U., Heppelmann B., Schmidt R.F. Substance P- and calcitonin generated peptide immunoreactivity in primary afferent neurons of the cat's knee joint // *Neuroscience.* 1991. № 45(1). P. 185–193.
 28. Hardy M.M., Seibert K., Manning P.T. et al. Cyclooxygenase 2-dependent prostaglandin E2 modulates cartilage proteoglycan degradation in human osteoarthritis explants // *Arth. Rheum.* 2002. № 46 (7). P. 1789–1803.
 29. Hattori A., Tanaka E., Murase K. et al. Tumor necrosis factor stimulates the synthesis and secretion of biologically active nerve growth factor in nonneuronal cells // *J. Biol. Chem.* 1993. № 268(4). P. 2577–2582.
 30. Hawker G.A., Stewart L., French M.R. et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis-an OARSI/OMERACT initiative. // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. №16. P. 415–422.
 31. Hill C.L., Hunter D.J., Niu J. et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. № 66 P. 1599–1603.
 32. Hochman J.R., French M.R., Bermingham S.L., Hawker G.A. The nerve of osteoarthritis pain // *Arth. Care Res. (Hoboken).* 2010. № 62. P. 1019–1023.
 33. Homandberg G.A., Wen C., Hui F. Cartilage damaging activities of fibronectin fragments derived from cartilage and synovial fluid // *Osteoarthritis Cartilage.* 1998. № 6. P. 231–244.
 34. Hughes J.P., Hatcher J.P., Chessell I.P. The role of P2X 7 in pain and inflammation // *Purinergic Signal.* 2007. № 3. P. 163–169.
 35. Lembeck F., Donnerer J., Colpaert F.C. Increase in substance P in primary afferent nerves during chronic pain // *Neuropeptides.* 1981. № 1. P. 175–180.
 36. Levine J.D., Clark R., Devor M. et al. Intraneuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis // *Science.* 1984. № 226(4674). P. 547–549.
 37. Loeser R., Goldring S., Scanzello C., Goldring M. Osteoarthritis. A Disease of the Joint as an Organ // *Arth. Rheum.* Vol. 64. № 6. P. 1697–1707.
 38. Lundblad H., Kreicbergs A., Jansson K.A. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis // *J. Bone Joint Surg Br.* 2008. № 90. P. 166–171.
 39. Magnano M.D., Chakravarty E.F., Broudy C. et al. A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/inflammatory osteoarthritis of the hands // *J. Rheumatol.* 2007. № 34. P. 1323–1327.
 40. Malfait A.M., Arner E.C., Song R.H. et al. Proprotein convertase activation of aggrecanases in cartilage in situ // *Arch. Biochem Biophys.* 2008. № 478 P. 43–51.
 41. Malfait A-M., Seymour A.B., Gao F. A role for PACE4 in osteoarthritis pain: evidence from human genetic association and null mutant phenotype // *Ann. Rheum. Dis.* 2012 № 71(6). P. 1042–1048.
 42. McAlindon T.E., Cooper C., Kirwan J.R., Dieppe P.A. Determinants of disability in osteoarthritis of the knee // *Ann. Rheum. Dis.* 1993. № 52. P. 258–262.

43. Merskey H., Bogduk N. Classification of Chronic Pain, 2nd ed, IASP Press, Seattle, 1994. 238 p.
44. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. Sep 2013. № 21(9). P. 1145–1153.
45. Neogi T., Frey-Law L., Scholz J. et al. Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? // *Ann. Rheum. Dis*. 2013. № 0. P.1–7.
46. Ohtori S., Orita S., Yamashita M. et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee // *Yonsei Med. J.* № 53. P.801–805.
47. Pearle A.D., Scanzello C.R., George S. et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2007. № 15. P. 516–523.
48. Pessler F., Dai L., Diaz-Torne C. et al. The synovitis of “non-inflammatory” orthopaedic arthropathies: a quantitative histological and immunohistochemical analysis // *Ann. Rheum. Dis*. 2008. № 67. P. 1184–1187.
49. Pulai J.I., Chen H., Im H.J. et al. NF- κ B mediates the stimulation of cytokine and chemokine expression by human articular chondrocytes in response to fibronectin fragments // *J. Immunol*. 2005. № 174. P. 5781–5788.
50. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Cure, Education and Research*. Washington, DC: The National Academies Press. 2011. 382 p.
51. Rosenberg J.M., Harrell C., Ristic H. The effect of gabapentin on neuropathic pain // *Clin. J. Pain*. № 13. P. 251–255.
52. Safieh-Garabedian B., Poole S., Allchorne A. et al. Contribution of interleukin-1 beta to the inflammation-induced increase in nerve growth factor levels and inflammatory hyperalgesia // *Br. J. Pharmacol*. 1995. № 115(7). P. 1265–1275.
53. Salo P. The role of joint innervation in the pathogenesis of arthritis // *CJS*. 1999. Vol. 42, № 2. P. 91–100.
54. Salo P.T., Theriault E.T. Number, distribution, and neuropeptide content of rat knee joint afferents // *J. Anat*. 1997. № 190. P. 515–522.
55. Scanzello C.R., McKeon B., Swaim B.H. et al. Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to symptoms // *Arth. Rheum*. 2011. № 63. P. 391–400.
56. Schaible H.G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis // *Curr. Rheum. Rep*. № 14. P. 549–556.
57. Schaible H-G., Grubb B.D. Afferent and spinal mechanisms of joint pain // *Pain*. 1993. № 55. P. 5–54.
58. Schaible H.G., Schmidt R.F. Activation of group III and group IV sensory units in medial articular nerve by local mechanical stimulation of the knee joint // *J. Neurophysiol*. 1983. № 49. P. 35–44.
59. Schultz R.A., Miller D.C., Kerr C.S., Micheli L. Mechanoreceptors in human cruciate ligaments. A histological study // *J. Bone Joint Surg [Am]*. 1984. № 66. P. 1072–1076.
60. Thakur M., Dawes J.M., McMahon S.B. Genomics of pain in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013. № 21. P. 1374–1382.
61. Thakur M., Dickenson A.H., Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2014. № 10(6). P. 374–380.
62. Theriault E., Marshall K.W., Homonko D.A. Maintained peptidergic innervation of the knee joint in an animal model of antigen-induced arthritis // *Regul. Pept*. 1993. № 46. P. 204–207.
63. Torres L., Dunlop D.D., Peterfy C. et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2006. №14. P. 1033–1040.
64. Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis // *Biochim Biophys Acta*. 2012. №1824. P. 133–145.
65. Valdes A.M., De Wilde G, Doherty S.A. et al. The Ile585Val *TRPV1* variant is involved in risk of painful knee osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis*. 2011. № 70. P. 1556–1561.
66. van Meurs J.B.J., Uitterlinden A.G., Stolck L. et al. A functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene is associated with osteoarthritis-related pain // *Arth. Rheum*. 2009. № 60. P. 628–629.
67. Walsh D.A., Bonnet C.S., Turner E.L. et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2007. № 15. P. 743–751.
68. Walsh D.A., McWilliams D.F., Turley M.J. et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2010. № 49. P. 1852–1861.
69. Wetzel C.H., Connelly J.F. Use of gabapentin in pain management // *Ann. Pharmacother*. № 31. 1082–1083.
70. Woolf C.J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain // *Pain*. 2011. № 152. P. S2–S15.
71. Yaksh T.L. Substance P release from knee joint afferent terminals modulation by opioids // *Brain Res*. 1988. № 458. P. 319–324.
72. Yaksh T.L., Dirig D.M., Conway C.M. et al. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1 // *J. Neurosci*. № 21(16). P. 5847–5853.
73. Yamauchi J., Chan J.R., Miyamoto Y. The neurotrophin-3 receptor TrkC directly phosphorylates and activates the nucleotide exchange factor Dbs to enhance Schwann cell migration // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. № 102. P. 5198–5203.

REFERENCES

1. *Ревматология. Клинические рекомендации* [Ed. by E.L. Nasonov]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p. (in Russian)

Поступила 05.11.14.