

Каратеев А.Е.

ХРОНИЧЕСКАЯ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНАЯ БОЛЬ: ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия

Контроль скелетно-мышечной боли (СМБ) — важная часть комплексного лечения ревматических заболеваний (РЗ). Анальгетическая терапия остается ведущим направлением при остеоартрите (ОА) и хронической неспецифической боли в спине (синдрома, который в большинстве случаев связан с ОА позвоночника). Несмотря на активное использование современных базисных противовоспалительных препаратов (включая генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы JAK), проблема контроля СМБ остается актуальной при иммуновоспалительных РЗ, таких как ревматоидный артрит и спондилоартриты. Патогенез СМБ носит комплексный характер и тесно связан с процессами повреждения, воспаления и дегенерации. Принципиальную роль здесь играет локальная и системная воспалительная реакция, во многом определяющая такие элементы патогенеза хронической СМБ, как периферическая и центральная сенситизация. В зависимости от преобладающих механизмов патогенеза, СМБ может проявляться несколькими фенотипами — «воспалительным», «механическим», «энтезопатическим», связанным с центральной сенситизацией. Для СМБ характерно сочетание с такими симптомами, как скованность, утомляемость, мышечное напряжение, нарушение сна, депрессия и тревога. Контроль СМБ должен носить комплексный характер и включать использование как медикаментозных, так и немедикаментозных средств. Для лечения боли применяют нестероидные противовоспалительные препараты, опиоиды, миорелаксанты, антидепрессанты и антиконвульсанты, локальную инъекционную терапию (глюкокортикоиды, гиалуроновую кислоту, обогащенную тромбоцитами плазму), а также методы физиотерапии и реабилитации.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; воспаление; центральная сенситизация; анальгетическая терапия.

Для цитирования: Каратеев А.Е. Хроническая скелетно-мышечная боль: патогенез, особенности клиники, возможности терапии. *Клиническая медицина*. 2022;100(11–12):527–534. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-527-534>

Для корреспонденции: Каратеев Андрей Евгеньевич — e-mail: aekarat@yandex.ru

Karateev A.E.

CHRONIC MUSCULOSKELETAL PAIN: PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, THERAPY POSSIBILITIES

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia

The control of musculoskeletal pain (MSP) is an important part of the complex treatment of rheumatic diseases (RD). Analgesic therapy still plays the leading role in osteoarthritis (OA) and chronic nonspecific back pain (most cases of this syndrome are associated with spinal OA) treatment. Despite the use of modern basic anti-inflammatory drugs (including biological and JAK inhibitors), the problem of MSP control remains relevant in immuno-inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. The pathogenesis of MSP is complex and closely related to the processes of damage, inflammation and degeneration. A fundamental role here belongs to local and systemic inflammatory response occurrence, which largely determines such elements of the pathogenesis of chronic MSP as peripheral and central sensitization. Depending on the prevailing pathogenesis mechanisms, MSP can manifest itself in several phenotypes: «inflammatory», «mechanical», «enthesopathic», associated with central sensitization. A combination with such symptoms as stiffness, fatigue, muscle tension, sleep disturbance, depression and anxiety is characteristic for MSP. The control should be comprehensive and must include the use of both drug and drug-free preparations. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, muscle relaxants, antidepressants and anticonvulsants, local injection therapy (glucocorticoids, hyaluronic acid, platelet-rich plasma), as well as methods of physiotherapy and rehabilitation are used in pain treatment.

Key words: musculoskeletal pain; inflammation; central sensitization; analgesic therapy.

For citation: Karateev A.E. Chronic musculoskeletal pain: pathogenesis, clinical features, therapy possibilities. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(11–12):527–534. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-527-534>

For correspondence: Andrey E. Karateev — e-mail: aekarat@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests. The author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 28.09.2022

Хроническая боль — серьезная медицинская и социальная проблема, определяющая страдания, снижение качества жизни, социальной и трудовой активности сотен миллионов жителей Земли [1, 2]. По данным методического обзора F. Puntillo и соавт. [2], в развитых странах мира хроническую боль испытывают 20–45% взрослых людей (разброс от 18,6%, по данным ученых из Швейцарии, до 45% — из Италии и Франции).

Основной причиной развития хронической боли являются ревматические заболевания (РЗ): остеоартрит (ОА), неспецифическая боль в спине (НБС), патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ) — тендиниты, энтезиты, бурситы и др., системные аутоиммунные и иммуновоспалительные заболевания (ИВРЗ) — ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА), системная красная волчанка (СКВ) и др. Поскольку основным

источником ноцицептивной афферентации при РЗ является скелетно-мышечная система и появление болевых ощущений связано с ее функцией (активным движением), данный тип хронической боли целесообразно называть «скелетно-мышечная боль» (СМБ) [3]. Важно отметить, что «первичная» и «вторичная» СМБ выделена в качестве самостоятельных нозологических форм в новой редакции МКБ-11 [4]. Еще одно РЗ, которое является частой причиной хронической боли в современной популяции — фибромиалгия (ФМ). Однако патогенез и характер болевых ощущений при этой нозологической форме отличается от других РЗ, определяясь в первую очередь дисфункцией ноцицептивной системы. Поэтому боль при ФМ не следует рассматривать в числе разновидностей СМБ [3].

Хотя основным направлением лечения РЗ является применение базисных противовоспалительных препаратов, тем не менее контроль СМБ — основного клинического проявления данного круга болезней — остается одной из принципиальных задач комплексной противоревматической терапии. Поэтому в ревматологии, несмотря на широкое применение самых современных средств (генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибиторов JAK), «старые добрые» анальгетики не теряют своей актуальности. Так, по данным К. Albrecht и соавт. [5], в германской когорте пациентов с ИВРЗ среди 150 394 больных РА принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — 61,0%, опиоиды — 21,0%; среди 30 636 больных СпА — 62,0 и 17,0%; среди 5642 больных СКВ — 52,0 и 17,0% соответственно. Согласно недавно опубликованному обзору С. Anastasiou и соавт. [6], в США опиоиды используют в зависимости от стадии заболеваний (начальной или поздней) от 17 до 67% больных РА, от 19 до 57% больных аксиальным СпА, от 18 до 53% больных СКВ. Востребованность анальгетиков среди пациентов с ОА и НБС демонстрирует недавно опубликованное исследование BISCUITS, в ходе которого оценивалось «бремя» хронической СМБ у жителей стран Северной Европы (Дании, Норвегии, Швеции, Финляндии). Так, среди 1,4 млн больных ОА и 0,4 млн больных хронической НБС, зафиксированных в системе здравоохранения этих стран, 44,0% принимали опиоиды, а 20,9% — НПВП [7].

Патогенез СМБ

Четкое знание механизма развития патологии позволяет проводить лечение целенаправленно, воздействуя на ключевые звенья патогенеза, повышая тем самым вероятность терапевтического успеха. Это положение напрямую относится к проблеме СМБ.

Развитие СМБ, независимо от нозологической формы, определяется взаимосвязанными патологическими процессами — тканевым повреждением, воспалением и неполноценной репарацией (дегенерацией) [3]. Высокодифференцированные клетки и межклеточный матрикс (МКМ) скелетно-мышечной системы повреждаются механическим (при ОА и НБС) или метаболическим стрессом (при подагре), а при ИВРЗ — иммунным воспалением.

Повреждение индуцирует программируемую гибель клеток (апоптоз и некроптоз) путем активации внутриклеточных сигнальных путей Fas-FasL, TRAIL-DR, ФНО- α -ФНОR1, IKK- α /IKK- β , MAPK, NF- κ B, вызывающих каскадный синтез внутриклеточных ферментов «убийц» (каспаз), разрушающих поврежденную клетку, а также матриксных металлопротеиназ (ММП1-9) и ADAMTS-5, которые вызывают деструкцию элементов МКМ [8–10].

Механический стресс, продукты распада клеток и МКМ становятся первичным стимулом для болевых рецепторов, широко представленных в синовиальной оболочке суставов, субхондральной кости, надкостнице, мышцах и энтезисах. Кроме этого, формирующийся при апоптозе и некроптозе пул биологически активных субстанций, включающий обломки ДНК и РНК, коллагена и липопротеидов, белки теплового шока (Hsp60, Hsp70 и Hsp90), мочевую кислоту, свободные жирные кислоты, ионы K^+ и H^+ и др. (так называемый молекулярный паттерн повреждения, DAMP) вызывает дополнительную сенситизацию ноцицепторов и становится мощным стимулом для клеток врожденного иммунитета [1, 11, 12].

Главную роль здесь играет резидентный макрофаг: DAMP, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами (TLR1-4), вызывают его переход в агрессивную форму M1. M1-макрофаги разрушают поврежденные клетки и синтезируют различные цитокины и хемокины, среди них центральным передатчиком провоспалительного стимула становится интерлейкин-1 (ИЛ-1), с которым связано формирование особых внутриклеточных органелл (инфламасом): NLRP3, NLRP1, NLRC4 и AIM2. Каскадное нарастание синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ , CXCL8, CCL2-5, CXCL10 и др.) вызывает хемотаксис и активацию новых участников воспаления — моноцитов, нейтрофилов, натуральных киллеров, Т-лимфоцитов. Синтез или миграция из плазмы провоспалительных медиаторов — простагландина (ПГ) E_2 , лейкотриена B_4 , фактора роста нервов, субстанции P, гистамина и брадикинина является мощным дополнительным стимулом для ноцицепторов. Сенситизация (существенное снижение порога возбудимости) болевых рецепторов, находящихся в «воспалительном супе», приводит к периферической гипералгезии и значительному усилению болевой афферентации [1, 11, 12].

Практически одновременно с началом воспалительной реакции макроорганизм индуцирует ремоделирование пораженной ткани. Под влиянием ИЛ-4 часть моноцитов дифференцируется в M2-макрофаги («чистильщики»), элиминирующие клетки воспалительного ответа, цитокины и хемокины, а также синтезирующие ряд факторов роста (ФР) — сосудисто-эндотелиального (СЭФР), трансформирующего (ТФР), фибробластов (ФРФ), костно-морфогенетические пептиды (BMPs). В области повреждения нарастает концентрация противовоспалительных субстанций — ИЛ-4, ИЛ-10, резолвинов, протектинов, марезинов. Но при серьезном повреждении, особенно на фоне персистирующего катаболического

или аутоиммунного воспаления, полноценная репарация невозможна, поэтому восстановительные процессы приводят к дегенерации — замещению высокодифференцированных клеток и МКМ фиброзной тканью, пронизанной новообразованными сосудами (неоангиогенез) и сетью тонких нервных волокон (спраутинг), с участками кальциноза (гетеротопическая оссификация, остеофитоз). Дегенеративные процессы снижают устойчивость пораженного отдела скелетно-мышечной системы к механическому стрессу, способствуют хронизации воспаления и существенно повышают восприимчивость к боли [1, 11, 12].

Длительная болевая афферентация, которой способствуют периферическая гипералгезия и дегенеративные процессы, приводит к функциональным изменениям нейронов ноцицептивной системы и реакции со стороны их глиального окружения — микроглии, астроцитов, резидентных макрофагов. Как следствие, в нейронах на уровне синапсов задних рогов спинного мозга (первое «переключение» ноцицептивной системы) и выходящих отделов спинного и головного мозга развиваются ноципластические изменения — активация ряда потенциал- и лигандзависимых трансмембранных каналов, в частности связанных с глутаматным (NMDA) и пуриновым (P2X4) рецепторами. Это приводит к значительному повышению возбудимости нейронов, снижению болевого порога, гипералгезии и аллодинии — феномену центральной сенситизации (ЦС), играющему ключевую роль в развитии хронической СМБ и ФМ [1, 13, 14].

Постоянный стресс, вызванный хронической СМБ и функциональными нарушениями, ЦС и прямое влияние системного воспаления на нейроны головного мозга (в частности, такое действие оказывает ИЛ-6) способствуют развитию психоземotionalных нарушений — депрессии, тревоги, катастрофизации. Эти изменения дополняют общую картину хронической СМБ при РЗ [1, 11, 12].

Клинические исследования подтверждают роль дисфункции ноцицептивной системы в развитии хронической СМБ при РЗ. Так, по данным S. Duffield и соавт. [15], которые провели метаанализ 40 исследований, признаки ФМ в среднем определялись более чем у 20% больных РА. По результатам метаанализа 39 исследований, проведенного L. Zolio и соавт. [16], симптомы высоковероятной невропатической боли при ОА коленного сустава по опроснику PainDETECT (оценка > 18) выявлялись у 20%, а признаки высоковероятной ЦС по опроснику CSI (≥ 40 баллов) — у 36% пациентов. При ОА тазобедренного сустава частота высоковероятной невропатической боли по опроснику PainDETECT составила 9%, ЦС по опроснику CSI — 29%.

Особенности СМБ

Характер боли — ее интенсивность, суточная динамика, связь с физической активностью, эмоциональная и поведенческая окраска — определяется множеством факторов. Это преобладающие элементы патогенеза, лежащие в основе ее развития (повторяющийся механи-

ческий стресс, воспаление, иммунные нарушения, нейропластические изменения), генетически обусловленные варианты строения ноцицептивной системы (плотность расположения и преобладающая модальность рецепторов, особенности протекания нейромедиаторных процессов и др.), нейроэндокринные влияния, коморбидность, характерологические особенности пациента и т.д. Следует помнить, что боль как осознанное субъективное ощущение формируется при взаимодействии нескольких нейромедиаторных систем ЦНС — возбуждающих (норадренергическая, дофаминергическая), тормозящих (ГАМКергическая, серотонинергическая, эндорфиновая) и модулирующих (пуринергическая, глутаматная), преобладающее влияние которых широко варьирует и зависит от особенностей индивидуума и клинической ситуации. Очевидно, что хроническая СМБ как многофакторный биопсихосоциальный феномен будет иметь свои особенности у каждого пациента [11, 17, 18].

Так, боль может принимать воспалительный характер — усиливаясь в состоянии покоя и ночью, в ранние утренние часы, снижаясь после физической активности — такой фенотип СМБ типичен для ИВРЗ и наблюдается в ряде случаев ОА и НБС (примерно 10%). Одним из проявлений воспалительной СМБ является хорошо известная для ОА крупных суставов «стартовая» боль, возникающая и резко усиливающаяся в момент начала движения и затем быстро стихающая [3, 19, 20].

Часто СМБ имеет «механический» характер — она возникает лишь при нагрузке (движении, ходьбе, в вертикальном положении тела), но быстро уменьшается в состоянии покоя. Такой фенотип СМБ характерен для большинства случаев ОА и хронической НБС [3, 19, 20].

Преимущественное поражение сухожильного аппарата характеризуется болевыми ощущениями, которые провоцирует конкретное движение, например отведение руки от уровня 60° по дуге Дауборна при синдроме сдавления ротаторов плеча или резистивное разгибание кисти при латеральном эпикондилите. В этом случае СМБ («энтезопатическая») может сочетать элементы механической и воспалительной (сохраняясь в покое), ее особенностью является распространенность и широкая иррадиация по всей конечности, где локализовано пораженное сухожилие [21, 22].

Развитие ЦС сопровождается появлением распространенной боли, гипералгезии, иногда аллодинии: пациенты жалуются на болевые ощущения, возникающие от малейшего прикосновения или тактильного воздействия. Боль приобретает черты невропатической (neuropathic-like pain symptoms) — ее описывают как «жгучую», «разрезающую», «холодящую», «как удар током». В ряде случаев клиническая картина приобретает черты классической ФМ [1, 11].

Помимо ощущения, описываемого как непосредственно «боль», пациенты со скелетно-мышечной патологией нередко предъявляют жалобы на чувство «скованности», «тугоподвижности», «распирания» и «отека» (визуально и пальпаторно не определяемого) в пораженной области; нередко присоединяются симптомы, свя-

занные с мышечным гипертонусом или дисбалансом работы мышц — ощущения боли в мышцах, напряжения или, напротив, слабости, «нестабильности» и «неловкости» при движении [3, 18, 23].

Одним из кардинальных симптомов, которые сопровождают СМБ, является ощущение усталости или утомляемости. Его появление связано с влиянием системного воспаления на ЦНС, мышцы и эндокринную систему (относительная недостаточность уровня кортизола и гормонов щитовидной железы). Как было отмечено выше, развитие психоэмоциональных нарушений — характерный элемент хронической СМБ, поэтому у многих пациентов с данной патологией отмечаются признаки депрессии или тревоги [3, 18, 23].

Контроль СМБ

Лечение СМБ занимает центральное место при ведении пациентов с такими РЗ, как ОА и хроническая НБС, поскольку до настоящего времени при данной патологии не разработана общепризнанная патогенетическая терапия [3, 18].

При ИВРЗ базисная противовоспалительная терапия, подавляя активность иммунного воспаления, существенно снижает выраженность основных симптомов заболевания. Однако значительное улучшение отмечается далеко не у всех пациентов. Так, недавно был опубликован российский методический обзор по данным серии международных и российских рандомизированных клинических исследований (РКИ), в котором рассматривалось влияние различных ГИБП — ингибиторов ФНО- α , ИЛ-6, костимуляции Т-лимфоцитов и рецептора CD20 — на «показатели, оцениваемые самим пациентом» при РА — боль, утомляемость, нарушение функции, общая оценка активности заболевания пациентом (ООАЗП). Согласно полученным данным, использование ГИБП в комбинации с метотрексатом уменьшало интенсивность боли и ООАЗП на 50–60%, функциональных нарушений (НАQ) и утомляемости (FASIT-F) на 15–30%. Это хороший результат, но, как видно, многие пациенты с РА, у которых сохраняются симптомы болезни, даже умеренно выраженные, будут нуждаться в дополнительной анальгетической терапии [24].

Следует отметить, что проведение обезболивающей терапии — задача далеко непростая, к сожалению, в реальной практике большая часть пациентов со СМБ не удовлетворена результатами проводимого лечения. Это демонстрирует, в частности, российское исследование КОМПАС, проведенное Е.А. Погожевой и соавт. [25]. В ходе этой работы был проведен анонимный опрос 1040 пациентов с различными РЗ. Было выявлено, что среди опрошенных лиц полностью довольны лечением были лишь 15,6%, частично — 64,0%, полностью не удовлетворены — 20,4%.

Препаратами первой линии для лечения СМБ являются НПВП, блокирующие циклооксигеназу (ЦОГ) 2 и снижающие образование одного из центральных медиаторов боли и воспаления — ПГЕ₂. НПВП оказывают обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее

действие, подавляют неоангиогенез и гетеротопическую оссификацию, снижают периферическую гипералгезию [3]. По данным метаанализа 192 рандомизированных РКИ ($n = 10\,2829$), НПВП имеют преимущество по эффективности перед опиоидами и высокими дозами парацетамола. Так, в отличие от других анальгетиков, применение НПВП в высоких дозах (таких, как диклофенак и эторикоксиб) четко обеспечивает хотя бы минимальное клинически значимое улучшение у 100% пациентов [26]. Метаанализ 17 РКИ показал, что при ОА результат применения НПВП не уступает опиоидам: так, снижение выраженности боли (по визуальной аналоговой шкале) при использовании первых в среднем составило 18 мм, трамадола — 18 мм, гидроморфона и оксикодона — 19 мм [27].

Недостатком НПВП является риск развития серьезных нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек, что в значительной степени ограничивает возможность использования этих лекарств у лиц с коморбидными заболеваниями. Поэтому применение НПВП возможно лишь при тщательной оценке факторов риска и выбора наиболее безопасных средств, например селективных ингибиторов ЦОГ-2 при коморбидной патологии ЖКТ [3].

При умеренной или слабой боли оправданно применение локальных форм НПВП — эффективность гелей и мазей на основе этих препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях подтверждена большой серией РКИ и соответствующих метаанализов. В частности, преимущество локальных форм НПВП в сравнении с плацебо показал метаанализ 34 РКИ ($n = 7688$), представленный Кохрановским обществом [28]. Важнейшим преимуществом локальных форм НПВП является низкий риск НР и возможность применения при серьезной коморбидной патологии, когда назначение системных форм этих препаратов невозможно [29].

В этой же ситуации вероятно применение парацетамола — достаточно слабого анальгетика центрального действия (он блокирует ЦОГ-2 в ткани ЦНС), основным достоинством которого, в отличие от системных форм НПВП, является низкий риск НР [30].

Хороший анальгетический потенциал имеют опиоидные анальгетики, действие которых связано с активацией μ -опиоидных рецепторов эндорфиновой системы и стабилизацией нейрональных синапсов за счет открытия ионных Ca^{2+} -каналов на пресинаптической мембране и ионных K^{+} -каналов на постсинаптической мембране. Популярными анальгетиками из этой группы трамадол и тапентадол также обладают свойствами селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), стимулируют нисходящую антиноцицептивную серотонинэргическую систему. Опиоиды оказывают мощное обезболивающее действие, позволяющее с успехом использовать их в ревматологической практике при интенсивной боли, связанной с деструктивным артритом, аваскулярным некрозом и остеопоротическими переломами. В отличие от НПВП, опиоиды

не оказывают прямого негативного действия на ЖКТ и ССС, что позволяет назначать их при серьезной коморбидной патологии [31, 32].

Однако опиоиды вызывают ряд собственных НР: запоры, сомнологические и психоэмоциональные нарушения, головокружение, тошноту, депрессию дыхания и др. Одной из главных проблем опиоидов является возможность привыкания и нецелевое криминальное использование [31]. Необходимость титрации дозы, плохая переносимость и жесткий юридический контроль за выпиской препаратов существенно ограничивают возможности использования опиоидов в нашей стране.

В качестве адъювантного средства, усиливающего анальгетическое действие НПВП и опиоидов, при наличии выраженного мышечного напряжения целесообразно применять миорелаксанты. Это препараты с различным механизмом действия, обладающие способностью снижать избыточный мышечный тонус: тизанидин (агонист α_2 -адренорецепторов), толперизон (ингибитор потенциалзависимых натриевых каналов) и баклофен (стимулятор ГАМКБ-рецепторов) [3]. Эффективность миорелаксантов при НБС подтверждает, в частности, работа С. Abdel Shaheed и соавт., которые провели систематический обзор и метаанализ 15 РКИ ($n = 3362$) [33].

При наличии признаков ЦС может обсуждаться применение антидепрессантов и антиконвульсантов [3, 34]. К числу первых относится СИОЗС дулоксетин, показавший хороший анальгетический потенциал при хронической СМБ у пациентов с ОА и НБС. Так, по данным метаанализа 9 РКИ ($n = 3209$), этот препарат демонстрировал явное преимущество в сравнении с плацебо: взвешенное различие средних значений составило $-0,65$ (95% ДИ $-0,79$ — $-0,52$), $p < 0,001$ [35]. Также дулоксетин продемонстрировал хороший эффект при лечении ФМ [36]. В отношении применения антиконвульсантов габапентина и прегабалина следует отметить, что доказательная база в отношении СМБ у этих препаратов невелика, и их использование в большей степени оправданно в том случае, когда имеются признаки истинной невропатической боли [34, 37]. Прегабалин также является действенным средством для терапии ФМ, эффективность которого подтверждена серией РКИ [38].

Важное место в лечении СМБ занимает локальная инъекционная терапия (ЛИТ) — метод лечения, основанный на введении активного препарата непосредственно в область патологического процесса. Препаратами первой линии здесь являются глюкокортикоиды (ГК) пролонгированного действия: бетаметазон, триамцинолон, метилпреднизолон депо. Эффективность этих препаратов доказана при ОА крупных суставов и входит в российские и международные рекомендации по лечению этого заболевания [3, 39]. Также имеется серьезная доказательная база эффективности ГК при ПОМТ. Согласно данным В. Coombes и соавт. [40], которые провели метаанализ 41 РКИ ($n = 2672$), стандартизированное различие средних значений (СРС) для ГК, в отличие от плацебо, составило к 4-й неделе от начала ЛИТ $1,44$ (95% ДИ $1,17$ – $1,71$, $p < 0,0001$). Однако эффект ЛИТ ГК

сохраняется недолго — от 4 до 12 нед., при этом повторные инъекции существенно повышают риск развития НР как локальных (инфекции, атрофия подкожно-жировой клетчатки, разрыв сухожилий, прогрессирование ОА), так и системных (гипергликемия, артериальная гипертензия, остеопороз и др.) [39–41].

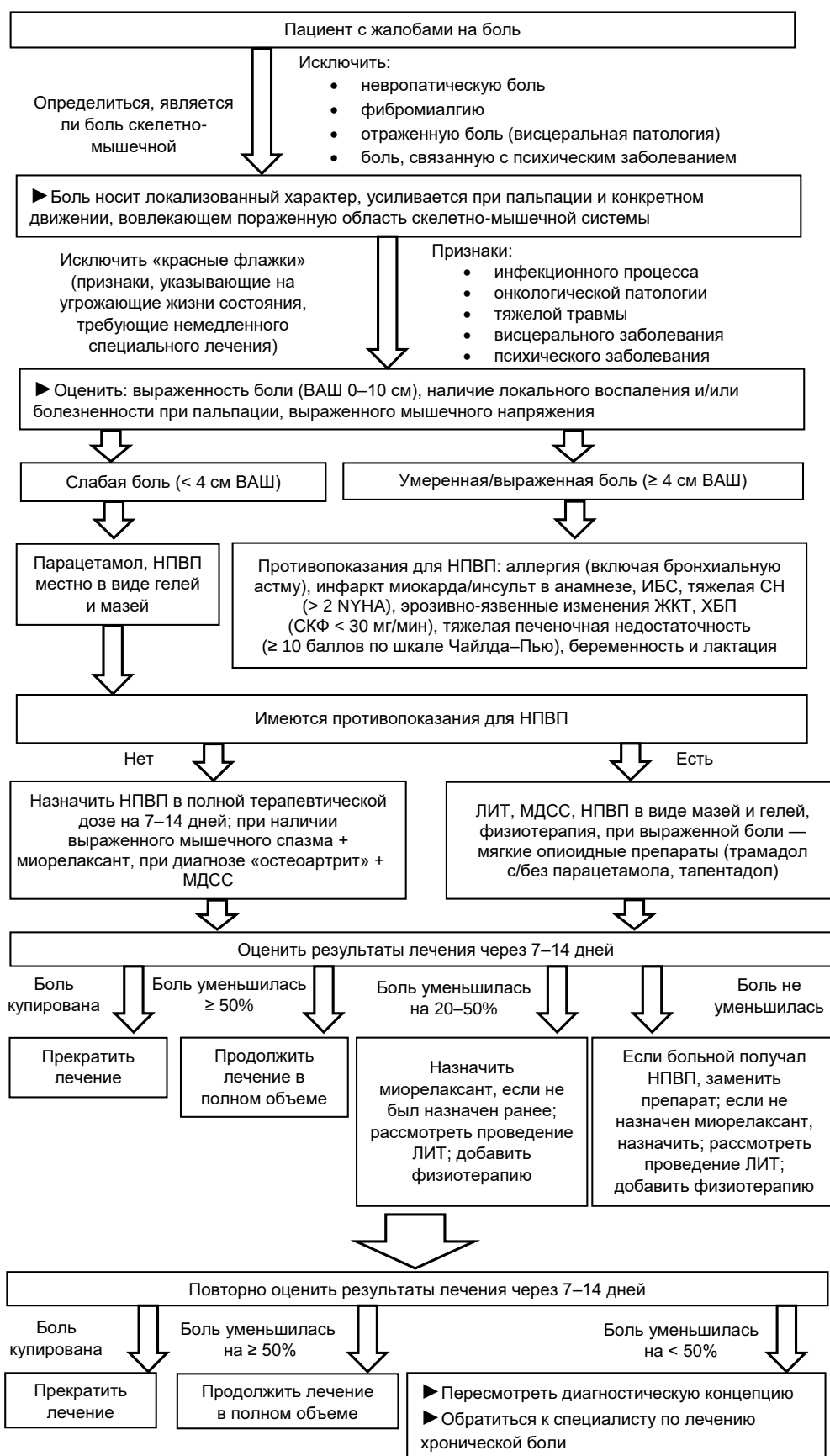
Большой интерес представляет ЛИТ с применением препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК). Это средство оказывает комплексное воздействие, поддерживая вязкость синовиальной жидкости при ОА и физические свойства МКМ при тендопатиях, блокируя активность металлопротеиназ и стимулируя синтез протеогликанов [42]. Эффективность ГлК доказана как при ОА коленного и тазобедренного суставов, так и при ПОМТ [43, 44]. В частности, по данным метаанализа 10 РКИ, эффект ЛИТ ГлК при тендинопатии ротаторов плеча существенно превосходит действие плацебо: СРС составило $-1,16$ (95% ДИ $-1,44$ — $-0,88$, $p < 0,001$) [44]. Важным преимуществом ГлК является продолжительный эффект и низкая частота локальных и системных НР.

Еще одним направлением ЛИТ является применение клеточных технологий. Так, в последние годы все более популярным направлением лечения ОА и ПОМТ становится использование обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). Эффективность этого метода подтверждается многочисленными РКИ. М. McLarnon и N. Heron [45] представили метаанализ 8 РКИ ($n = 648$), в которых сравнивалась эффективность ОТП и ГлК у пациентов с ОА коленного сустава. Снижение выраженности боли после применения ОТП было достоверно выше в сравнении с ГлК: через 6 и 9 мес. СРС составило $-0,78$ (95% ДИ $-1,34$ — $-0,23$) и $-1,63$ (95% ДИ $-2,14$ — $-1,12$) соответственно. ОТП, как и ГлК, хорошо переносится и практически не вызывает серьезных локальных и системных НР.

Конечно, рассматривая возможности контроля СМБ, не следует забывать о широких возможностях, которые дает применение немедикаментозных методов и реабилитации [46]. Среди них следует выделить такие новые перспективные методы, как радиочастотная денервация крупных суставов [47], нейромодуляция [48] и транскраниальная магнитная стимуляция [49].

Заключение

Четкое понимание механизма развития и выделение фенотипов СМБ — ключ к эффективной патогенетической терапии. Центральную роль в патогенезе СМБ играет локальное и системное воспаление, вызывающее активацию болевых рецепторов, развитие периферической и центральной сенситизации. СМБ — комплексный процесс, включающий повреждение, воспалительную реакцию, дегенеративные и нейропластические изменения, психоэмоциональные проблемы. Поэтому лечение СМБ должно быть комбинированным, базирующимся на совместном применении медикаментозных и немедикаментозных методов, направленных на различные элементы патогенеза СМБ [3, 50]. Дебют лечения СМБ может быть представлен в виде алгоритма.



Алгоритм лечения скелетно-мышечной боли

Примечания: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЛИТ — локальная инъекционная терапия; МДСС — медленно действующие симптоматические средства («хондропротекторы»); НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СН — сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):197–209. [Karateev A.E., Nasonov E.L. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):197–209. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
2. Puntillo F., Giglio M., Paladini A. et al. Pathophysiology of musculoskeletal pain: a narrative review. *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X21995067. DOI: 10.1177/1759720X21995067
3. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. [Nasonov E.L., Yakho N.N., Karateev A.E. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265 (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
4. Zhuang J., Mei H., Fang F., Ma X. What Is New in Classification, Diagnosis and Management of Chronic Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3:937004. DOI: 10.3389/fpain.2022.937004
5. Albrecht K., Marschall U., Callhoff J. Verordnung von Schmerzmitteln bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen in Deutschland: Eine Analyse von Abrechnungsdaten [Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis. German version]. *Z Rheumatol.* 2021; 80(3):243–250. German. DOI: 10.1007/s00393-021-00962-z
6. Anastasiou C., Yazdany J. Review of publications evaluating opioid use in patients with inflammatory rheumatic disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2022;34(2):95–102. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000868
7. Hallberg S., Rolfson O., Karppinen J. et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: healthcare utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand. J. Pain.* 2022;20. DOI: 10.1515/sjpain-2021-0212
8. Salucci S., Falcieri E., Battistelli M. Chondrocyte death involvement in osteoarthritis. *Cell. Tissue Res.* 2022;389(2):159–170. DOI: 10.1007/s00441-022-03639-4
9. Yang J., Hu S., Bian Y., Yao J., Wang D., Liu X., Guo Z., Zhang S., Peng L. Targeting Cell Death: Pyroptosis, Ferroptosis, Apoptosis and Necroptosis in Osteoarthritis. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022;9:789948. DOI: 10.3389/fcell.2021.789948
10. Khir NAM, Noh ASM, Long I. et al. Inflammatory-associated apoptotic markers: are they the culprit to rheumatoid arthritis pain? *Mol. Biol. Rep.* 2022;49(10):10077–10090. DOI: 10.1007/s11033-022-07591-y
11. Arendt-Nielsen L., Morlion B., Perrot S. et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur. J. Pain.* 2018;22(2):216–41. DOI: 10.1002/ejp.1140
12. Mauceri D. Role of epigenetic mechanisms in chronic pain. *Cells.* 2022;11(16):2613. DOI: 10.3390/cells11162613
13. Tsuda M. Microglia-mediated regulation of neuropathic pain: molecular and cellular mechanisms. *Biol. Pharm. Bull.* 2019;42(12):1959–1968. DOI: 10.1248/bpb.b19-00715
14. Hiraga S.I., Itokazu T., Nishibe M., Yamashita T. Neuroplasticity related to chronic pain and its modulation by microglia. *Inflamm Regen.* 2022;42(1):15. DOI: 10.1186/s41232-022-00199-6
15. Duffield S., Miller N., Zhao S., Goodson N. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1453–1460. DOI: 10.1093/rheumatology/key112
16. Zolio L., Lim K.Y., McKenzie J.E. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(8):1096–1116. DOI: 10.1016/j.joca.2021.03.021
17. Meade E., Garvey M. The Role of Neuro-immune interaction in chronic pain conditions; functional somatic syndrome, neurogenic inflammation, and peripheral neuropathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(15):8574. DOI: 10.3390/ijms23158574
18. Cohen S.P., Vase L., Hooten W.M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082–2097. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
19. Van Spil W.E., Kubassova O., Boesen M. et al. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol.* 2019;165:41–48. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.02.037
20. Pan F., Jones G. Clinical perspective on pain and pain phenotypes in osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018;20(12):79. DOI: 10.1007/s11926-018-0796-3
21. McGonagle D., Hermann K.G., Tan A.L. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):29–38. DOI: 10.1093/rheumatology/keu328
22. Juneja S.C., Veillette C. Defects in tendon, ligament, and enthesis in response to genetic alterations in key proteoglycans and glycoproteins: a review. *Arthritis*. 2013;2013:154812. DOI: 10.1155/2013/154812
23. Kim H.J., Ban M.G., Yoon K.B., Jeon W., Kim S.H. Neuropathic-like pain symptoms and their association with muscle strength in patients with chronic musculoskeletal pain. *J. Clin. Med.* 2022;11(18):5471. DOI: 10.3390/jcm11185471
24. Каратеев А.Е., Лила А.М., Паневин Т.С. и др. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):427–437. [Karateev A.E., Lila A.M. et al. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):427–437. (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-427-437
25. Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Булакова Н.А., и др. Удовлетворенность обезболивающей терапией пациентов с ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике, по данным исследования КОМПАС (Качество Обезболивания по Мнению Пациентов с Артритом и болью в Спине). *Современная ревматология*. 2021;15(4):43–49. [Pogozheva E.Yu., Karateev A.E., Bulgakova N.A., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A., Lila A.M. Satisfaction with analgesic therapy in patients with rheumatic diseases in real clinical practice, according to the KOMPAS study (quality of pain relief in the opinion of patients with arthritis and back pain). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):43–49. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-43-49
26. da Costa B.R., Pereira T.V., Saadat P. et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:n2321. DOI: 10.1136/bmj.n2321
27. Smith S.R., Deshpande B.R., Collins J.E., Katz J.N., Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):962–72. DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.135
28. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD007400. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub3
29. Rannou F., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin. Arthritis Rheum.* 2016;45(4):S18–21. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007
30. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;2:CD013273. DOI: 10.1002/14651858.CD013273
31. Abdel Shaheed C., Awal W., Zhang G. et al. Efficacy, safety, and dose-dependence of the analgesic effects of opioid therapy for people with osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Med. J. Aust.* 2022;216(6):305–311. DOI: 10.5694/mja2.51392
32. Coluzzi F., Fornasari D., Pergolizzi J., Romualdi P. From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017;21(7):1672–1683.

33. Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A., McLachlan A.J. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Pain.* 2017;21(2):228–237.
34. Urits I., Li N., Berardino K., Artounian K.A. et al. The use of antineuropathic medications for the treatment of chronic pain. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2020;34(3):493–506. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.08.007
35. Weng C., Xu J., Wang Q., Lu W., Liu Z. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a Systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(6):721–734. DOI: 10.1016/j.joca.2020.03.001
36. Welsch P., Üçeyler N., Klose P. et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2(2):CD010292. DOI: 10.1002/14651858.CD010292.pub2
37. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;4(58):5–41. [Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., etc. Neuropathic pain: clinical guidelines for the diagnosis and treatment of the Russian Society for the Study of Pain. *Russian Journal of Pain.* 2018;4(58):5–41. (In Russian)]. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
38. Migliorini F., Maffulli N., Knobe M., Tenze G., Aljalloud A., Colarossi G. Pregabalin administration in patients with fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2022;12(1):12148. DOI: 10.1038/s41598-022-16146-x
39. Jüni P., Hari R., Rutjes A.W. et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;(10):CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub3
40. Coombes B.K., Bisset L., Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2010;376(9754):1751–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61160-9
41. Samuels J., Pillinger M.H., Jevsevar D., Felson D., Simon L.S. Critical appraisal of intra-articular glucocorticoid injections for symptomatic osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(1):8–16. DOI: 10.1016/j.joca.2020.09.001
42. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet. Sci.* 2019; 6:192. DOI: 10.3389/fvets.2019.00192
43. Cooper C., Rannou F., Richette P. et al. Use of intraarticular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017;69(9):1287–1296. DOI: 10.1002/acr.23204
44. Khan M., Shanmugaraj A., Prada C., Patel A., Babins E., Bhandari M. The role of hyaluronic acid for soft tissue indications: a systematic review and meta-analysis. *Sports Health.* 2022;3:19417381211073316. DOI: 10.1177/19417381211073316
45. McLarnon M., Heron N. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):550. DOI: 10.1186/s12891-021-04308-3
46. Каратеев А.Е., Сухарева М.В., Лиля А.М. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(5):584–596. [Karateev A.E., Sukhareva M.V., Lila A.M. Medical rehabilitation in the combination treatment of rheumatic diseases: a review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(5):584–596 (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-584-596
47. Zhang H., Wang B., He J., Du Z. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Int. Med. Res.* 2021;49(4):3000605211006647. DOI: 10.1177/03000605211006647
48. Knotkova H., Hamani C., Sivanesan E., Le Beuffe M.F.E., Moon J.Y., Cohen S.P., Huntoon M.A. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet.* 2021;397(10289):2111–2124. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00794-7
49. O'Connell N.E., Marston L., Spencer S., DeSouza L.H., Wand B.M. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;4(4):CD008208. DOI: 10.1002/14651858.CD008208.pub5
50. O'Neill A., Lirk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiol. Clin.* 2022;40(3):455–468. DOI: 10.1016/j.anclin.2022.04.002

Поступила 28.09.2022

Информация об авторе/Information about the author

Каратеев Андрей Евгеньевич (Karateev Andrey E.) — д-р мед. наук, начальник отдела воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>