

# Боль при ревматоидном артрите. Особенности развития и методы коррекции

Ю.А. Олюнин

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Болевой синдром занимает центральное место в клинической картине ревматоидного артрита (РА). Воспаление суставов является существенным, но не единственным фактором, определяющим появление боли. Важную роль в формировании болевых ощущений при РА может играть патология внесуставных мягких тканей. Основными клиническими проявлениями поражения внесуставных мягких тканей при РА являются боль, которая усиливается при движениях с участием пораженных структур, локальная болезненность при пальпации и нарушение функции измененного сегмента. При вовлечении поверхностно расположенных анатомических образований можно видеть припухлость в области соответствующих сухожилий и синовиальных сумок. Использование магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования позволяет более точно определить локализацию и характер поражения. Боль и функциональные нарушения, связанные с патологией внесуставных мягких тканей, обуславливают необходимость дополнительной терапии, позволяющей скорректировать имеющиеся нарушения и улучшить качество жизни больных. Основными компонентами такого лечения являются соблюдение щадящего режима, системная и локальная медикаментозная терапия. Одним из наиболее универсальных средств, позволяющим одновременно контролировать различные патогенетические механизмы заболевания, является диклофенак натрия. Если щадящий режим и назначение нестероидных противовоспалительных препаратов не позволяют эффективно контролировать болевой синдром, может быть использовано локальное введение глюкокортикоидов.*

**Ключевые слова:** боль, ревматоидный артрит, теносиновит, бурсит, диклофенак натрия.

**Контакты:** Юрий Александрович Олюнин [yuryaolyunin@yandex.ru](mailto:yuryaolyunin@yandex.ru)

## PAIN IN RHEUMATOID ARTHRITIS: SPECIFIC FEATURES OF ITS DEVELOPMENT AND METHODS OF CORRECTION

Yu. A. Olyunin

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The pain syndrome holds a central position in the clinical picture of rheumatoid arthritis (RA). Articular inflammation is an essential, but not the only, factor that determines the occurrence of pain. Extraarticular soft tissue pathology can play an important role in the formation of pain perceptions in RA. The pain that increases on movement with involvement of affected structures, as well as local tenderness on palpation and dysfunction of an altered segment are the major clinical manifestations of extraarticular soft tissue involvement in RA. Swelling in the area of appropriate tendons and synovial bursae can be seen when superficially located anatomic formations are involved. Magnetic resonance imaging and ultrasonography permit more accurate determination of the site and pattern of an involvement. The pain and functional impairments associated with extraarticular soft tissue pathology determine a need for additional therapy that can correct the existing disorders and improve the quality of life in patients. The major components of this treatment are sparing routine and systemic and local drug therapy. Diclofenac sodium is one of the most universal agents that allow simultaneous monitoring of various pathogenetic mechanisms of the disease. Local glucocorticoids may be used if the sparing routine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs fail to control the pain syndrome effectively.*

**Key words:** pain, rheumatoid arthritis, tenosynovitis, bursitis, diclofenac sodium.

**Contact:** Yuri Aleksandrovich Olyunin [yuryaolyunin@yandex.ru](mailto:yuryaolyunin@yandex.ru)

Хронический воспалительный процесс у больных ревматоидным артритом (РА) сопровождается различными проявлениями, к числу которых относятся такие характерные и прогностически значимые признаки, как припухлость и деструктивные изменения суставов, функциональные нарушения, повышение уровня острофазовых показателей, ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Однако центральное место в клинической картине заболевания, безусловно, занимает боль. Именно она является основной причиной, заставляющей пациента обращаться за медицинской помощью [1].

За последнее время качество лечения больных РА существенно улучшилось, что способствовало уменьшению тяжести заболевания в целом. Однако боль по-прежнему остается серьезной проблемой. При сопоставлении статуса больных РА, наблюдавшихся в разное время в одной и той же клинике, было установлено, что у обследованных в 2000 г. отмечались достоверно более благоприятные показатели суставного счета, рентгенологического и лабораторного исследования, а также функционального статуса, чем у тех, кто был обследован в 1985 г. Однако интенсивность боли не уменьшилась [2].

Восприятие боли у каждого пациента уникально и зависит от разных факторов. Ведущую роль в развитии боли при хроническом артрите играют патофизиологические особенности заболевания, психологический статус, а также генетические параметры пациента [3–5]. Боль, обусловленная поражением суставов и внесуставных структур, по-разному воспринимается при разных болезнях. Больные РА могут стойко переносить дискомфорт, связанный с заболеванием, но порог болевых ощущений у них ниже, чем у здоровых людей [4]. В то же время при остеоартрозе и анкилозирующем спондилите отмечается повышение порога болевых ощущений. Болезненность суставов при РА выражена в большей степени, чем при псориатическом артрите [6].

Влияние высших центров головного мозга может усиливать или ослаблять болевые стимулы, модулируя тем самым интенсивность боли. По мере увеличения длительности РА интенсивность боли возрастает [7]. Причины усугубления боли по мере увеличения длительности болезни точно не установлены. Такая динамика может быть связана с повышением восприимчивости центральных структур, фенотипическими изменениями нейронов, развитием новых нервов или синапсов, подавлением ингибирующего действия соответствующих центров нервной системы [8]. Психологический статус также может существенно повлиять на восприятие боли. Депрессия и тревога ассоциируются с усилением боли при РА и способны обуславливать более интенсивную боль при сопоставимой активности РА [5]. Тревога, связанная с ожиданием боли, отрицательно сказывается на функциональном статусе больных [9].

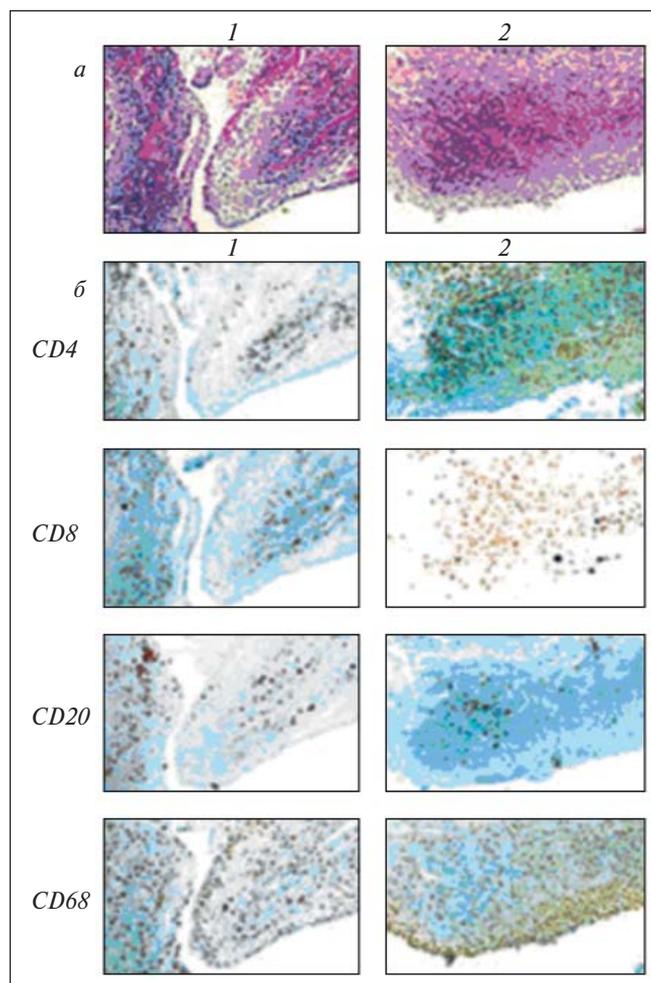
Выраженность боли определяют обычно в баллах или в миллиметрах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). ВАШ для оценки боли в ревматологической практике была разработана в 70-е годы XX в. E.C. Huskisson [10]. Она является наиболее популярным инструментом для регистрации выраженности болевых ощущений и представляет собой горизонтальную линию длиной 10 см. Крайняя левая точка на этой линии считается нулевой отметкой и обозначает отсутствие боли, а крайняя правая соответствует максимально возможной боли. Пациент определяет уровень боли, проводя вертикальную черту, которая пересекает шкалу в соответствующей точке.

Интенсивность боли может меняться в зависимости от характера физической нагрузки и времени суток. В. Rojkovich и Т. Gibson [11], изучавшие с помощью ВАШ суточную динамику болевого синдрома у 252 больных РА, сообщают, что у 28% из них зафиксирована ночная боль. Она была менее интенсивной, чем боль, возникавшая в дневное время. Однако в этой группе больных показатели воспалительной активности — число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), СОЭ, СРБ — были достоверно выше, чем при отсутствии ночной боли. Авторы считают, что наличие ночной боли — характерный признак высокой активности РА, тогда как в дневное время на интенсивность болевого синдрома значительное влияние может оказывать присутствие необратимых изменений суставов. В целом интенсивность боли при РА достоверно коррелирует с основными признаками активности артрита (СОЭ, ЧПС, ЧБС), однако коэффициенты корреляции сравнительно невелики и существенно различаются в разных группах больных [12].

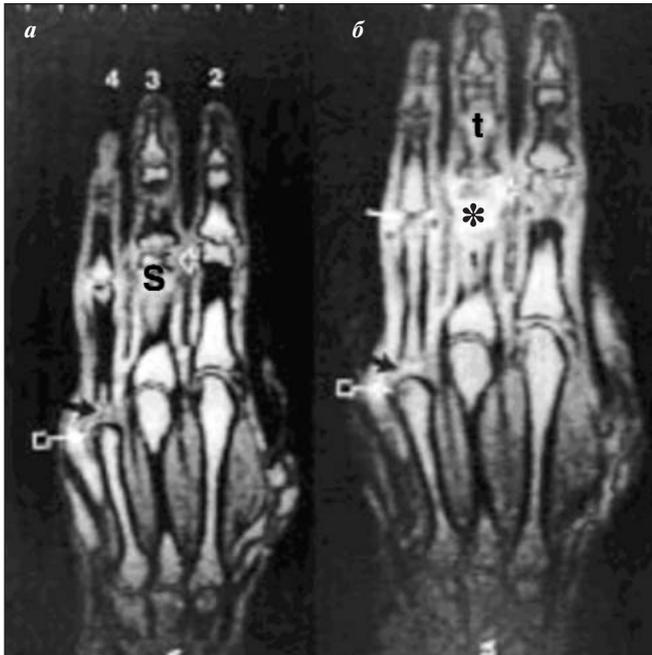
Это указывает на то, что воспаление суставов является существенным, но не единственным фактором, определя-

ющим появление боли. Важную роль в формировании болевых ощущений при РА может играть патология внесуставных мягких тканей. Воспалительный процесс при РА поражает не только синовиальную оболочку суставов, но и другие синовиальные структуры. У части больных теносиновит сухожилий сгибателей пальцев кистей может быть одним из первых проявлений болезни и служит предиктором развития РА у больных с ранним артритом [13].

Воспаление синовиальной оболочки сухожильных влагалищ у больных РА сопровождается такими же гистологическими изменениями, как и поражение синовиальных суставов. При морфологическом исследовании выявляются гиперплазия покровного слоя и формирование клеточных инфильтратов, состоящих в основном из CD4+ Т-клеток и CD68+ макрофагов (рис. 1) [14]. В синовиальных влагалищах при РА вырабатываются те же виды воспалительных медиаторов, что и в суставах. Кроме того, она обладает инвазивными свойствами и может индуцировать деструкцию сухожилия, опосредованную матриксными металлопротеиназами [15]. Поэтому результатом хронического тендовагинита у больных РА может быть разрыв сухожилия, ведущий к функциональной недостаточности [16].



**Рис. 1.** Воспалительные изменения синовиальной оболочки суставов (1) и сухожильных влагалищ (2) при РА. а — морфологическое исследование; окраска гематоксилином и эозином; б — иммуногистохимическое исследование с антителами к CD 4, 8, 20, 68



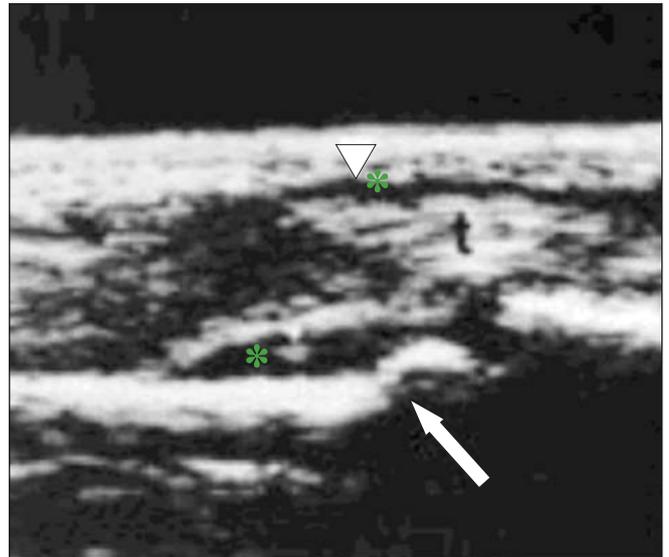
**Рис. 2.** МРТ кисти больного РА.

*а* — до введения контрастного вещества. Видна крупная эрозия на лучевой стороне головки проксимальной фаланги III пальца (стрелка) в сочетании с выраженным синовитом III проксимального межфалангового сустава; *б* — после введения контрастного вещества. Эрозия частично маскируется за счет усиления признаков синовита. Выраженные признаки синовита, усиленные введением контрастного вещества (звездочка), определяются в I—V проксимальных межфаланговых суставах и I—V пястно-фаланговых суставах. Видны также выраженные признаки теносиновита (*t*) сгибателей I—V пальцев, усиленные введением контрастного препарата

Основным клиническим проявлением поражения внесуставных мягких тканей при РА являются боль, которая усиливается при движениях с участием пораженных структур, локальная болезненность при пальпации и нарушение функции измененного сегмента. При вовлечении поверхностно расположенных анатомических образований можно видеть припухлость в области соответствующих сухожилий и синовиальных сумок. Использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) позволяет более точно определить локализацию и характер поражения.

R.J. Wakefield и соавт. [17] выполняли УЗИ и МРТ кистей 50 больным РА с давностью заболевания не более 12 мес, не получавшим ранее глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Теносиновит сгибателей при МРТ обнаружен у 82% больных (рис. 2), при УЗИ — у 48% (рис. 3). Тендовагинит разгибателей при МРТ наблюдался у 72% обследованных, при УЗИ — у 18%. J. Stegbauer и соавт. [18] наблюдали 99 больных с недавно возникшей болью в области плечевых суставов. Всего в этой группе проведено УЗИ 157 плечевых суставов. Признаки синовита выявлены в 92 из них. В 56 зафиксирован поддельтовидный бурсит, в 55 — теносиновит сухожилия бицепса. У 32% больных боль в области плечевых суставов была связана не с воспалительными изменениями, а с вовлечением внесуставных структур.

K.G. Hegmann и соавт. [19] обследовали 43 больных РА, предъявлявших жалобы на боль в плечевых суставах. Всем

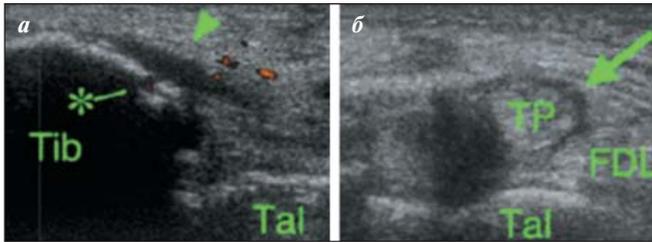


**Рис. 3.** УЗИ кисти больного РА.

*Признаки синовита проксимальных межфаланговых суставов. Видна линия пониженной интенсивности (звездочка), в проекции II проксимального межфалангового сустава. Влажища сухожилий сгибателей (белый треугольник) II и III пальцев растянуты из-за развития теносиновита (*t* — сухожилие сгибателя). Эрозия кости (стрелка)*

пациентам проводили стандартную рентгенографию, УЗИ и МРТ этой области. УЗИ позволило зафиксировать синовит плечевых суставов в 12 (28%) случаях, теносиновит длинной головки бицепса в 15 (35%) и бурсит в 13 (30%), МРТ — соответственно в 27 (63%), 28 (65%) и 18 (42%). Эрозивные изменения плечевых суставов при рентгенографии зафиксированы у 26, при УЗИ — у 30 и при МРТ — у 39 из этих пациентов. M.A. Van de Sande и соавт. [20] проанализировали результаты обследования 26 больных РА с жалобами на боль в области плечевых суставов. Всего исследован 51 плечевой сустав. Проводили стандартную рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) и УЗИ. В 15 из 51 сустава обнаружены тяжелые и еще в 15 — умеренно выраженные деструктивные изменения. По данным УЗИ в 19 суставах сухожилия вращательной манжеты оставались интактными, в 20 зафиксированы изменения сухожилий надостной, в 22 — подостной и в 13 — подлопаточной мышцы.

Нами было проведено клиническое исследование и УЗИ коленных суставов (КС) у 53 больных с жалобами на боль в этой области [21]. Длительность заболевания колебалась от 3 мес до 28 лет (в среднем 10,7±6,7 года). При клиническом исследовании экссудативные изменения обнаружены в 28 из 106 (26,4%) КС. В 64 (60,4%) КС отмечалась локальная болезненность при пальпации и в 36 (34,0%) — ограничение подвижности. УЗИ показало скопление экссудата в 38 (35,8%) КС. В 14 (13,2%) КС было зафиксировано утолщение синовиальной оболочки. Признаки теносиновита обнаружены в 33 (31,1%) КС, киста Бейкера — в 31 (29,2%). При отсутствии экссудативных изменений КС теносиновит по данным УЗИ выявлен в 22 из 68 (32,4%) суставов. При наличии локальной болезненности признаки теносиновита при УЗИ наблюдались в 27 из 64 (42,2%) КС. Сонографическая картина теносиновита сопровождалась локальной болезненностью при пальпации 27 из 33 (81,8%) КС.



**Рис. 4.** УЗИ голеностопного сустава.

*а* — продольное сканирование переднемедиального отдела. Полость сустава расширена за счет пролиферации синовиальной оболочки и скопления экссудата; *б* — поперечное сканирование в области лодыжек. Теносиновит сухожилия задней большеберцовой мышцы. Tib — большеберцовая кость, Tal — таранная кость, TP — сухожилие задней большеберцовой мышцы (здесь и на рис. 5), FDL — сухожилие длинного сгибателя пальцев, звездочка — эрозия, треугольник — синовит голеностопного сустава, стрелка — теносиновит

У больных РА, предъявлявших жалобы на боль в голеностопных суставах, явления теносиновита в этой области по данным УЗИ зафиксированы в 59% случаев (рис. 4) [22]. В 41% случаев отмечалось вовлечение сухожилия задней большеберцовой и в 35% — малоберцовых мышц. Энтезит ахиллова сухожилия зафиксирован в 35% случаев, запяточный бурсит — в 29%. При МРТ стоп у 22 больных РА, у которых в течение последнего месяца появилась боль в этой области, у 12 случаев обнаружен теносиновит задней большеберцовой и у 11 — малоберцовых мышц [23].

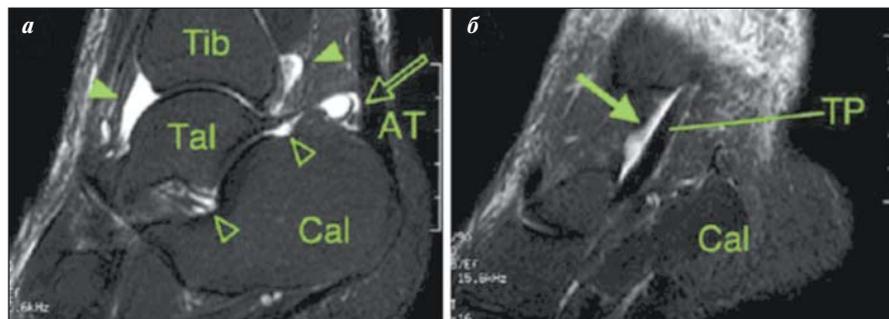
Таким образом, системный воспалительный процесс у больных РА часто протекает с вовлечением внесуставных синовиальных структур. Эти изменения встречаются на любой стадии заболеваний в различных сегментах опорно-двигательного аппарата и со временем могут приводить к формированию необратимых дефектов. Они сопровождаются болью и значительными функциональными нарушениями, поэтому их следует учитывать при оценке статуса больного и определении тактики лечения. Основным средством для подавления боли при РА являются базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Они играют главную роль в медикаментозной терапии и позволяют эффективно сдерживать прогресси-

рование болезни. Но далеко не всегда с их помощью можно полностью контролировать симптоматику.

Отсутствие боли — один из критериев ремиссии РА, разработанных Американской коллегией ревматологов [24]. Т. Sokka и Т. Pincus [25] считают, что значение боли по ВАШ <10 мм можно рассматривать как фактическое ее отсутствие. Участники 6-й конференции OMERACT предложили считать пороговым значением боли 20 мм по ВАШ [26]. В исследовании G. Falgarone и соавт. [27] 75% больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата расценивали свое состояние как приемлемое, если уровень боли по ВАШ у них был <25 мм. Поэтому полное устранение боли при РА на сегодняшний день представляется нереальной задачей и ее значение 10—25 мм по ВАШ можно расценивать как вполне благоприятный результат.

Однако зачастую интенсивность боли бывает гораздо выше, что во многом может быть связано с воспалительными изменениями внесуставных тканей. Даже при использовании самых современных БПВП явления теносиновита могут персистировать, несмотря на снижение системной воспалительной активности. М. J. Kaiser и соавт. [28] наблюдали 82 больных РА и 5 больных ювенильным РА, которым проводилось лечение этанерцептом. Средняя длительность болезни в этой группе составляла 11 лет, и до назначения этанерцепта больные уже получали от 1 до 10 (в среднем около 5) БПВП. В начале наблюдения явления теносиновита зафиксированы у 66% больных. Через 90 дней после начала лечения признаки теносиновита исчезли лишь в 23% случаев, но в 7% они появились вновь. Через 180 дней проявления теносиновита уменьшились у 8% и появились вновь у 4% больных.

Боль и функциональные нарушения, связанные с патологией внесуставных мягких тканей, обуславливают необходимость дополнительной терапии, позволяющей скорректировать имеющиеся нарушения и повысить качество жизни больных. Основными компонентами такого лечения являются соблюдение щадящего режима, системная и локальная медикаментозная терапия. Следует по возможности ограничить нагрузку на пораженный сегмент, поскольку движения с участием измененных структур провоцируют повышение активности локального воспалительного процесса и усиливают боль [29]. Значительная физическая нагрузка также может усугублять дегенеративные изменения



**Рис. 5.** МРТ голеностопного сустава.

*а* — сагиттальная проекция голеностопного и подтаранного суставов, полости суставов расширены, скопление жидкости в запяточной синовиальной сумке; *б* — сагиттальная проекция сухожилия задней большеберцовой мышцы, скопление жидкости вокруг сухожилия. Сплошной треугольник — синовит голеностопного сустава, контурный треугольник — синовит подтаранного сустава, сплошная стрелка — теносиновит сухожилия задней большеберцовой мышцы, контурная стрелка — скопление жидкости в запяточной синовиальной сумке

сухожилий и способствует формированию стойких дефектов. В то же время соблюдение щадящего режима обычно способствует уменьшению боли и повышению эффективности медикаментозной терапии.

Симптомы, связанные с изменениями внесуставных мягких тканей, у многих пациентов хорошо купируются нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Одним из наиболее универсальных средств, позволяющим одновременно контролировать различные патогенетические механизмы заболевания, является диклофенак натрия (Вольтарен, «Novartis Pharma»). Его высокая эффективность обусловлена сочетанным противовоспалительным и аналь-

гетическим действием. В эксперименте диклофенак натрия превосходил по противовоспалительной активности такие мощные средства, как индометацин, напроксен, фенилбутазон [30]. Эти различия могут быть связаны с комплексным влиянием диклофенака натрия на воспалительный процесс. Как и другие НПВП, он подавляет активность фермента циклооксигеназы, снижая выработку простагландинов, опосредующих развитие воспаления [31].

При этом он эффективно блокирует воспалительные изменения как в синовиальной оболочке суставов, так и во внесуставных синовиальных структурах. Диклофенак натрия существенно снижал выработку простагландина E2 клетками синовиальной оболочки суставов, а также субакромиальных синовиальных сумок у больных с субакромиальным импичмент-синдромом [32, 33]. Помимо этого, диклофенак натрия способен сдерживать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления за счет подавления их локомоторной функции, снижения экспрессии молекул адгезии и уменьшения выработки хемокинов [34—37]. Диклофенак натрия также может предотвращать развитие тканевого повреждения, в патогенезе которого участвуют воспалительные механизмы [38, 39]. При повреждении сухожилия, индуцированном в эксперименте введением коллагеназы, лечение диклофенаком натрия снижало накопление воспалительных клеток в околосухжильной зоне [40].

Важным компонентом лечебного действия диклофенака натрия (Вольгарена) является его анальгетический эффект. Препарат уменьшает интенсивность боли за счет не только подавления воспалительной активности, но и комплексного воздействия на механизмы восприятия боли как на центральном, так и на периферическом уровнях. На фоне лечения диклофенаком натрия в головном мозге повышается содержание метаболитов триптофана, уменьшающих интенсивность боли [41]. Кроме того, препарат влияет на проведение возбуждения на спинальном и супраспинальном уровнях [42].

При назначении диклофенака натрия больным с хроническим артритом отмечалось значительное уменьшение выраженности артралгий, утренней скованности, припухлости суставов и болезненности при пальпации [43]. У пациентов с поражением околосуставных мягких тканей (субакромиальным бурситом, тендинитом вращательной манжетки, эпикондилитом) диклофенак натрия обеспечивал существенное снижение интенсивности болевого синдрома, а также значи-

тельную положительную динамику функционального статуса [44—46]. В нашей стране диклофенак натрия остается одним из наиболее популярных НПВП. Этому во многом способствует его высокая эффективность. В ходе многочисленных рандомизированных клинических испытаний показано, что ни один из существующих НПВП не превосходит по лечебному действию диклофенак натрия. Высокий спрос на препарат обусловил появление большого количества сравнительно дешевых генериков. Однако ведущие эксперты высказывают сомнения в возможности относить данные об эффективности и безопасности оригинального диклофенака натрия (Вольгарена) к его генерикам, многие из которых не подвергались серьезной клинической оценке [47].

После приема внутрь диклофенак натрия полностью всасывается. Его концентрация в плазме достигает максимума в течение 2 ч и затем быстро снижается. Но в синовиальной жидкости концентрация диклофенака натрия может оставаться стабильной около 11 ч [48]. Обычно препарат назначают по 50 мг 3 раза в день внутрь. При использовании пролонгированной формы (таблетки Вольгарена ретард по 100 мг) всасывание происходит гораздо медленнее и максимальная концентрация в крови отмечается через 5—6 ч [49]. Диклофенак натрия входит в число наиболее безопасных неселективных НПВП [47]. Однако его не следует применять у больных с высоким риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. При наличии умеренного риска таких нарушений его следует использовать в сочетании с ингибитором протонной помпы (омепразолом).

Если щадящий режим и назначение НПВП не позволяют эффективно контролировать болевой синдром, может быть использовано локальное введение глюкокортикоидов (ГК). Эффективность этого метода во многом зависит от корректной диагностики и точности введения препарата. Использование УЗИ в ряде случаев позволяет точнее определять локализацию очага поражения. Этот метод может применяться и для контроля точности введения [50]. Препарат следует вводить в воспаленное сухожильное влагалище или синовиальную сумку. Суспензия ГК при этом депонируется в очаге воспаления и может обеспечить продолжительное клиническое улучшение [51]. Следует избегать введения ГК непосредственно в сухожилие, поскольку депонирование ГК в сухожилии может усугублять его дегенеративные изменения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Heiberg T., Kvien T.K. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthr Rheum* 2002 Aug;47(4):391—7.
- Pincus T., Sokka T., Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthr Rheum* 2005 Apr;52(4):1009—19.
- Mogil J.S. The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 Jul 6;96(14):7744—51.
- Gerecz-Simon E.M., Tunks E.R., Heale J.A. et al. Measurement of pain threshold in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, and healthy controls. *Clin Rheumatol* 1989 Dec;8(4):467—74.
- Dickens C., McGowan L., Clark-Carter D. et al. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2002 Jan-Feb;64(1):52—60.
- Buskila D., Langevitz P., Gladman D.D. et al. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992 Jul;19(7):1115—9.
- Coster L., Bengtsson A. Pain in patients with Rheumatoid arthritis (RA) [abstract]. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:19.
- Fitzcharles M.A., Almahrezi A., Shir Y. Pain: understanding and challenges for the rheumatologist. *Arthr Rheum* 2005 Dec;52(12):3685—92.
- Strahl C., Kleinknecht R.A., Dinnel D.L. The role of pain anxiety, coping, and pain self-efficacy in rheumatoid arthritis patient functioning. *Behav Res Ther* 2000 Sep;38(9):863—73.
- Huskiison E.C. Measurement of pain. *J Rheumatol* 1982;9:768—9.
- Rojkovich B., Gibson T. Day and night pain measurement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:434—6.
- Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl. 39):S77—84.
- Eshed I., Feist E., Althoff C.E. et al.

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Aug;48(8):887–91.
14. Kaibara N., Yamada H., Shuto T. et al. Comparative histopathological analysis between tenosynovitis and joint synovitis in rheumatoid arthritis. *Histopathology* 2008 Jun;52(7):856–64.
  15. Jain A., Miller M.C., Troeberg L. et al. Invasive potential of human rheumatoid tenosynovial cells is in part MT1-MMP dependent. *J Hand Surg Am* 2009 Sep;34(7):1282–90.
  16. Wänivenhaus A. Sehnenrupturen beim Rheumatiker. *Z Rheumatol* 2007 Feb;66(1):34, 36–40.
  17. Wakefield R.J., O'Connor P.J., Conaghan P.G. et al. Finger tendon disease in untreated early rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arthr Rheum* 2007 Oct 15;57(7):1158–64.
  18. Stegbauer J., Rump L.C., Weiner S.M. Sites of inflammation in painful rheumatoid shoulder assessed by musculoskeletal ultrasound and power Doppler sonography. *Rheumatol Int* 2008 Mar;28(5):459–65.
  19. Hermann K.G., Backhaus M., Schneider U. et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthr Rheum* 2003 Dec;48(12):3338–49.
  20. Van de Sande M.A., de Groot J.H., Rozing P.M. Clinical implications of rotator cuff degeneration in the rheumatic shoulder. *Arthr Rheum* 2008 Mar 15;59(3):317–24.
  21. Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М., Федина Т.П. и др. Патология мягких тканей в области коленных суставов у больных ревматоидным артритом. V Съезд ревматологов России. Тез. докл. М., 2009;81.
  22. Suzuki T., Tohda E., Ishihara K. Power Doppler ultrasonography of symptomatic rheumatoid arthritis ankles revealed a positive association between tenosynovitis and rheumatoid factor. *Mod Rheumatol* 2009;19(3):235–44.
  23. Wakefield R.J., Freeston J.E., O'Connor P. et al. The optimal assessment of the rheumatoid arthritis hindfoot: a comparative study of clinical examination, ultrasound and high field MRI. *Ann Rheum Dis* 2008 Dec;67(12):1678–82.
  24. Pinals R.S., Masi A.T., Larsen R.A. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1981 Oct;24(10):1308–15.
  25. Sokka T., Pincus T. Most patients receiving routine care for rheumatoid arthritis in 2001 did not meet inclusion criteria for most recent clinical trials or American College of Rheumatology criteria for remission. *J Rheumatol* 2003 Jun;30(6):1138–46.
  26. Wells G., Anderson J., Boers M. et al. MCID/Low Disease Activity State Workshop: summary, recommendations, and research agenda. *J Rheumatol* 2003 May;30(5):1115–8.
  27. Falgarone G., Zerkak D., Bauer C. et al. How to define a Minimal Clinically Individual State (MCIS) with pain VAS in daily practice for patients suffering from musculoskeletal disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2005 Mar–Apr;23(2):235–8.
  28. Kaiser M.J., Bozonnet M.C., Jorgensen C. et al. Effect of etanercept on tenosynovitis and nodules in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2002 Feb;46(2):559–60.
  29. Speed C.A. Fortnightly review: Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ* 2001 Aug 18;323(7309):382–6.
  30. Menasse R., Hedwall P.R., Kraetz J. et al. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. *Scand J Rheumatol* 1978;22(Suppl.):5–16.
  31. Van Hecken A., Schwartz J.I., Depre M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000 Oct;40(10):1109–20.
  32. O'Neill L.A., Lewis G.P. Inhibitory effects of diclofenac and indomethacin on interleukin-1-induced changes in PGE2 release. A novel effect on free arachidonic acid levels in human synovial cells. *Biochem Pharmacol* 1989 Nov 1;38(21):3707–11.
  33. Knorth H., Wittenberg R.H., Dorfmueller P. et al. In vitro effects of diclofenac and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on prostaglandin release from inflamed bursa subacromialis tissue in patients with subacromial syndrome. *Orthopade* 2005 Mar;34(3):241–5, 247–9.
  34. Locatelli L., Sacerdote P., Mantegazza P. et al. Effect of ibuprofen and diclofenac on the chemotaxis induced by substance P and transforming growth factor-beta on human monocytes and polymorphonuclear cells. *Int J Immunopharmacol* 1993 Oct;15(7):833–8.
  35. Perianin A., Giroud J.P., Hakim J. Stimulation of human polymorphonuclear leukocytes potentiates the uptake of diclofenac and the inhibition of chemotaxis. *Biochem Pharmacol* 1990 Nov 1;40(9):2039–45.
  36. Sakai A. Diclofenac inhibits endothelial cell adhesion molecule expression induced with lipopolysaccharide. *Life Sci* 1996 May 24;58(26):2377–87.
  37. Lopez-Armada M.J., Sanchez-Pernaute O., Largo R. et al. Modulation of cell recruitment by anti-inflammatory agents in antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002 Nov;61(11):1027–30.
  38. Corneford M., Olmarker K., Otani K. et al. Nucleus pulposus-induced nerve root injury: effects of diclofenac and ketoprofen. *Eur Spine J* 2002 Feb;11(1):57–61.
  39. Brooks G., Yu X.M., Wang Y. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) inhibit vascular smooth muscle cell proliferation via differential effects on the cell cycle. *J Pharm Pharmacol* 2003 Apr;55(4):519–26.
  40. Marsolaïs D., Cote C.H., Frenette J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug reduces neutrophil and macrophage accumulation but does not improve tendon regeneration. *Lab Invest* 2003 Jul;83(7):991–9.
  41. Edwards S.R., Mather L.E. Diclofenac increases the accumulation of kynurenate following tryptophan pretreatment in the rat: a possible factor contributing to its antihyperalgesic effect. *Inflammopharmacology* 2003;11(3):277–92.
  42. Lin Y., Mather L.E., Power I. et al. The effect of diclofenac on the expression of spinal cord c-fos-like immunoreactivity after ischemia-reperfusion-induced acute hyperalgesia in the rat tail. *Anesth Analg* 2000 May;90(5):1141–5.
  43. Mutru O., Penttilä M., Pesonen J. et al. Diclofenac sodium (Voltaren) and indomethacin in the ambulatory treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind multi-centre study. *Scand J Rheumatol* 1978;22(Suppl.):51–6.
  44. Thumb N., Kolarz G., Scherak O. et al. The efficacy and safety of fentiazac and diclofenac sodium in peri-arthritis of the shoulder: a multi-centre, double-blind comparison. *J Int Med Res* 1987 Nov–Dec;15(6):327–34.
  45. Adebajo A.O., Nash P., Hazleman B.L. A prospective double blind dummy placebo controlled study comparing triamcinolone hexacetonide injection with oral diclofenac 50 mg TDS in patients with rotator cuff tendinitis. *J Rheumatol* 1990 Sep;17(9):1207–10.
  46. Labelle H., Guibert R. Efficacy of diclofenac in lateral epicondylitis of the elbow also treated with immobilization. The University of Montreal Orthopaedic Research Group. *Arch Fam Med* 1997 May–Jun;6(3):257–62.
  47. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
  48. Fowler P.D., Shadforth M.F., Crook P.R. et al. Plasma and synovial fluid concentrations of diclofenac sodium and its major hydroxylated metabolites during long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25(3):389–94.
  49. Riad L.E., Sawchuk R.J., McAlary M.M. et al. Effect of Food on the Multiple-Peak Behavior After a Single Oral Dose of Diclofenac Sodium Slow-Release Tablet in Humans. *Am J Ther* 1995 Apr;2(4):237–42.
  50. Rutten M.J., Maresch B.J., Jager G.J. et al. Injection of the subacromial-subdeltoid bursa: blind or ultrasound-guided? *Acta Orthop* 2007 Apr;78(2):254–7.
  51. Arroll B., Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for painful shoulder: a meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005 Mar;55(512):224–8.