

Л Е К Ц И Я

уч-практич ревматол 2007;4:10–7.

17. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. Науч-практ ревматол 2007;1:39–45.

18. Avouac J., Fransen J., Walker U. et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis 2011;70:476–81.

19. Diaconu D., Fransen J., Vonk M.C. et al. Disease activity criteria for patients with early systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2009; 68:275.

20. Minier T., Nagy Z., Z.Balint et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity Index and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. Rheumatology 2010;49:1133–1

21. Vettori S., Cuomo G., Abignano G. et al. Impact of the European Scleroderma study group activity index on survival of systemic sclerosis patients from a single Italian center. Clin Exp Rheum 2010. I Systemic Sclerosis World Congress. Abstr., p. 10.

22. Avouac J., Meune Ch., Ruiz B. et al. Angiogenic biomarkers predict the occurrence of digital ulcers in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2012;71:394–9.

Лечение невоспалительной боли в практике ревматолога

Н.В. Чичасова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

В статье приводятся данные о различных подходах к анальгезии в зависимости от механизма формирования боли. Препарат прегабалин (лирика) продемонстрировал быстрое развитие анальгетического эффекта при различных видах невоспалительной боли — нейропатической боли, боли при синдроме фибромиалгии. Отмечены дозозависимость эффекта прегабалина, его удовлетворительная переносимость.

Ключевые слова: синдром нейропатической боли, полинейропатия, в том числе диабетическая и постгерпетическая, гипералгезия, комплексный региональный болевой синдром, фибромиалгия, прегабалин.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова kafedrarheum@yandex.ru

Treatment for non-inflammatory pain in a rheumatologist's practice

N.V. Chichasova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper presents data on different approaches to analgesia in relation to the mechanism of pain. Pregabalin (lyrica) has demonstrated a rapid development of an analgesic effect in different types of non-inflammatory pain: neuropathic pain, pain in fibromyalgia syndrome. The dose-dependent effect of pregabalin and its satisfactory tolerance are noted.

Key words: neuropathic pain syndrome, polyneuropathy, including diabetic and postherpetic one, hyperalgesia, complex regional pain syndrome, fibromyalgia, pregabalin.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova kafedrarheum@yandex.ru

Частота боли в области опорно-двигательного аппарата чрезвычайно велика. Примерно 20–45% населения в различные периоды жизни страдают болезнями, связанными с воспалительными или невоспалительными процессами в позвоночнике, суставах или периартикулярных тканях [1]. Чаще всего боль в периферических суставах обусловлена воспалением в синовиальной оболочке суставов вследствие гиперпродукции большого количества провоспалительных агентов, модуляции функции иммункомпетентных клеток и их пролиферации, деструктивного действия протеаз. Поэтому наиболее часто для купирования боли в опорно-двигательном аппарате используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако боль при ревматических заболеваниях может иметь различный генез, что требует дифференциального подхода к ее диагностике и соответственно к выбору фармакологического средства. Кроме того, существуют синдромы, симулирующие ревматические заболевания.

По механизму развития боль можно разделить на ноцицептивную, нейропатическую, центральную (альгодисфункция).

Известно, что при развитии воспаления появляется боль, обусловленная ноцицептивным механизмом (рис. 1). Ноцицептивной называют боль, возникающую в результате действия какого-либо фактора (механическая травма, ожог, воспаление и т. д.) на периферические болевые рецепторы при интактности всех отделов нервной системы. Однако у больных остеоартрозом, артритами боль может быть связана не с воспалением, а с повреждением нервов. В таких случаях развивается нейропатическая боль (НБ) как следствие органического поражения различных отделов нервной системы, участвующих в контроле боли [2]. Дифференцировать эти два типа боли важно прежде всего с практической точки зрения. Если в лечении ноцицептивной боли эффективны простые, комбинированные анальгетики, НПВП, то при НБ указанные средства малоэффективны или неэффективны.

Л Е К Ц И Я

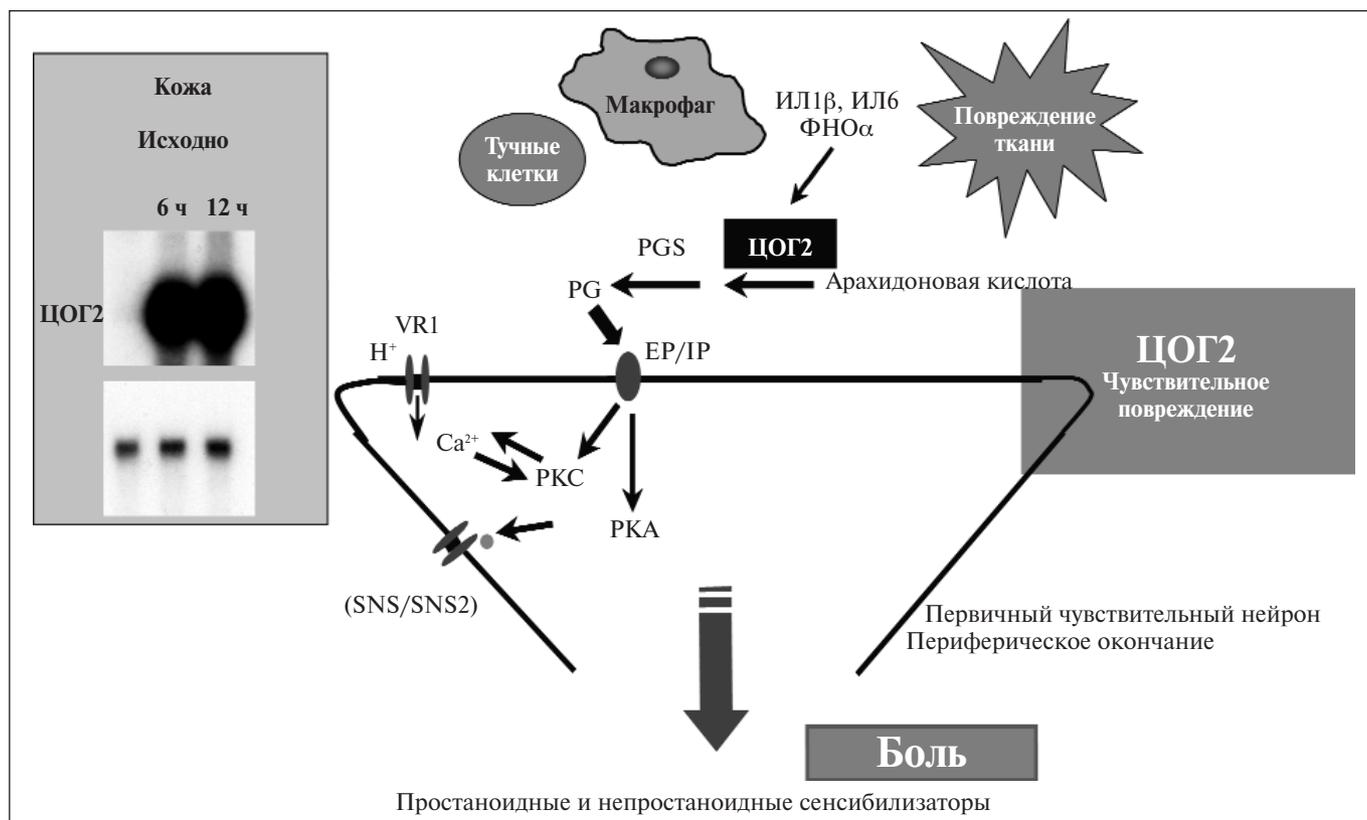


Рис. 1. Развитие ноцицептивной боли. PG – простагландин; VR1 – ваниллоидный рецептор типа 1; PKC, PKA – протеинкиназы; EP/IP – простагландиновые рецепторы; SNS/SNS2 – сенсорные нейронспецифичные каналы

ны. Как видно из рис. 2, при повреждении периферических нервов не происходит индукция ЦОГ2, подавление которой при воспалении определяет эффективность НПВП, простых и опиоидных анальгетиков.

Нейропатические болевые синдромы:

• **периферическая НБ**

- диабетическая полинейропатия;
- алкогольная полинейропатия;
- острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия;
- алиментарно-обусловленные полинейропатии;
- идиопатическая сенсорная нейропатия;
- компрессия или инфильтрация нерва опухолью;
- фантомные боли;
- постгерпетическая невралгия;
- тригеминальная невралгия;
- ВИЧ-обусловленные сенсорные нейропатии;
- туннельные нейропатии;
- радикулопатии (шейные, пояснично-крестцовые);
- боль после мастэктомии;
- пострадиационная плексопатия;
- комплексный региональный болевой синдром (КРБС);

• **центральная НБ**

- компрессионная миелопатия при стенозе спинномозгового канала;
- пострадиационная миелопатия;
- сосудистая миелопатия;
- ВИЧ-обусловленная миелопатия;
- травма спинного мозга;
- постинсультная боль;

- боль при рассеянном склерозе;
- боль при болезни Паркинсона;
- сирингомиелия;
- латеральный инсульт ствола мозга.

Наиболее часто встречающимися видами НБ являются диабетическая полинейропатия, постгерпетическая невралгия, КРБС и центральная постинсультная боль (периферическая НБ). Ревматологи сталкиваются с НБ при развитии туннельных синдромов (рис. 3). Врачи не всегда вовремя распознают состояния, которые до недавнего времени обозначали различными терминами, такими как «рефлекторная симпатическая дистрофия», «альгодистрофия», «каузалгия», «атрофия Sudeck», «преходящий остеопороз», «острая атрофия кости» или (наиболее распространенный термин) «синдром плечо – кисть». В 1995 г. эти нарушения были объединены в КРБС [3]. Этот синдром характеризуется стадийным течением: в 1-й стадии пациент испытывает боль в конечности по известной или неизвестной причине: жгучую или пульсирующую боль, диффузную ноющую боль, чувствительность к давлению или холоду и локальный отек. Для 2-й стадии характерны прогрессирующий отек мягких тканей, уплотнение кожи и мягких тканей, мышечная атрофия и шелушение кожи (рис. 4). Симптомы 2-й стадии КРБС обычно длятся от 3 до 6 мес. В более поздних стадиях наблюдаются ограничение подвижности, развитие синдрома плечо – кисть, контрактура пальцев, восковидные трофические изменения кожи, ломкость заостренных ногтей (см. рис. 4). В 3-й стадии рентгенологически выявляется выраженная деминерализация костей (см. рис. 4).

ЛЕКЦИЯ

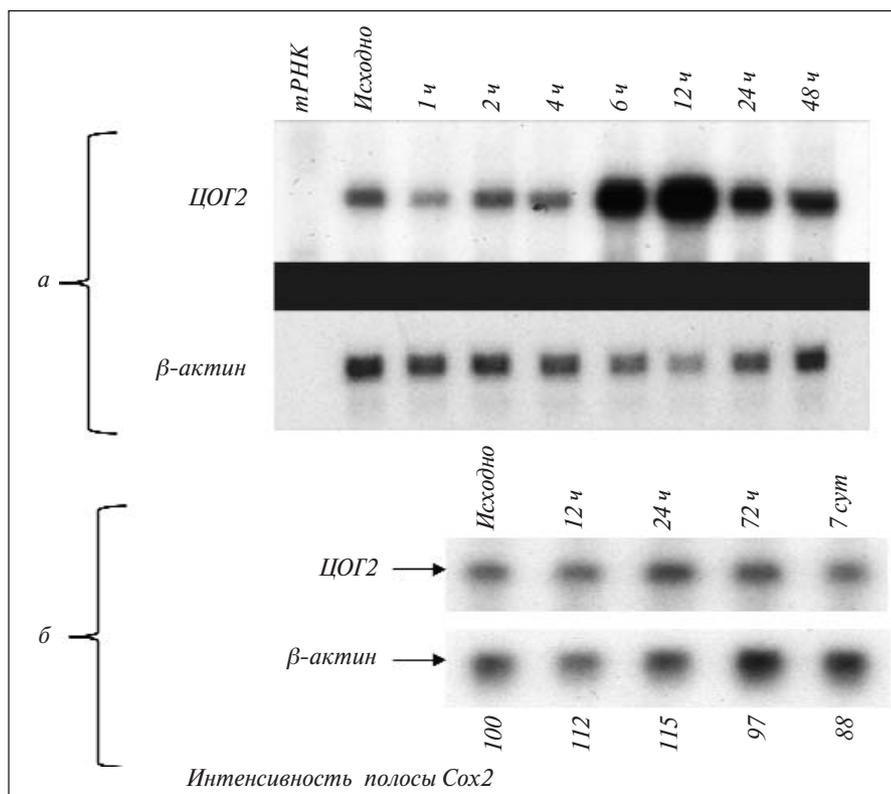


Рис. 2. Индукция ЦОГ2 в спинальной хорде при воспалении (а) и повреждении периферических нервов (б)

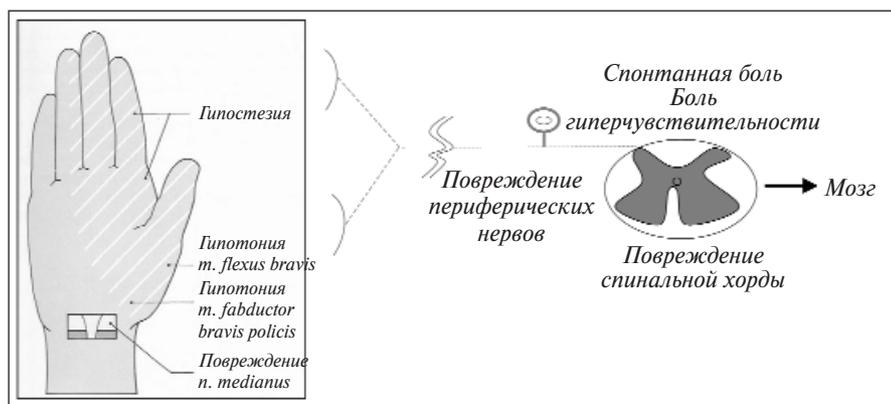


Рис. 3. НБ при туннельных синдромах

НБ представлена двумя основными компонентами: спонтанной (стимулонезависимой) болью и вызванной (стимулозависимой) гипералгезией. Симпатически независимая боль развивается в результате повреждения периферического нерва, как правило, носит стреляющий, ланцинирующий характер и исчезает или значительно регрессирует после местной блокады анестетиком поврежденного периферического нерва или пораженного участка кожи. Симпатически поддерживаемая боль обычно жгучая, может сочетаться с изменением кровотока, терморегуляции и потоотделения, двигательными расстройствами (повышение мышечного тонуса, дистония, усиление физиологического тремора), трофическими изменениями кожи и ее придатков, подкожных тканей, мышц и костей и регрессирует после симпатической блокады, как это происходит при КРБС

[3, 4]. Вторым компонентом НБ является гипералгезия. По локализации выделяют первичную и вторичную гипералгезию. Первичная гипералгезия локализуется в зоне иннервации поврежденного нерва или в зоне тканевого повреждения. Вторичная гипералгезия имеет более широкое распространение, выходя далеко за границы тканевого повреждения или зоны иннервации поврежденного нерва [4]. Очень характерным для НБ является феномен аллодинии. Аллодиния – это появление боли в ответ на стимул, который в нормальных условиях не вызывает боль [2].

Для лечения ноцицептивной боли и НБ применяют различные лекарственные средства (табл. 1). Однако многие группы препаратов, представленных в табл. 1, не оправдали себя в большинстве исследований, посвященных терапии НБ. К ним относятся бензодиазепины, миорелаксанты, противоэпилептические средства (карбамазепин, клоназепам, фенитоин, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Лечение при синдроме НБ предусматривает воздействие на этиологические факторы, являющиеся причиной заболевания, которое сопровождается развитием боли, и лечение собственно болевого синдрома. Однако в настоящее время показано, что лечение должно быть направлено не столько на этиологические факторы, вызывающие заболевание, сопровождающееся НБ, сколько на ее патофизиологические механизмы [5–9]. В Российской Федерации многие годы для лечения НБ с успехом использовался нейронтин (габапентин, Pfizer, США), действующий независимо от этиологии на центральные и периферические механизмы НБ. Появление нового препарата

этого ряда – лирики (прегабалин, Pfizer, США) позволяет проводить лечение НБ с большим эффектом и безопасностью, поскольку эти два препарата различаются по механизму действия, фармакокинетике, биодоступности и др. [10].

Прегабалин имеет высокую аффинность к альфа₂-дельта-протеину в центральной нервной системе, связывание с которым приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в перевозбужденных нейронах. Благодаря снижению высвобождения нейротрансмиттеров прегабалин селективно подавляет возбудимость сети нейронов, причем только при патологических состояниях [10, 11]. У прегабалина обнаружены иные, нежели у габапентина, фармакокинетические свойства (табл. 2). В специальных исследованиях

Л Е К Ц И Я

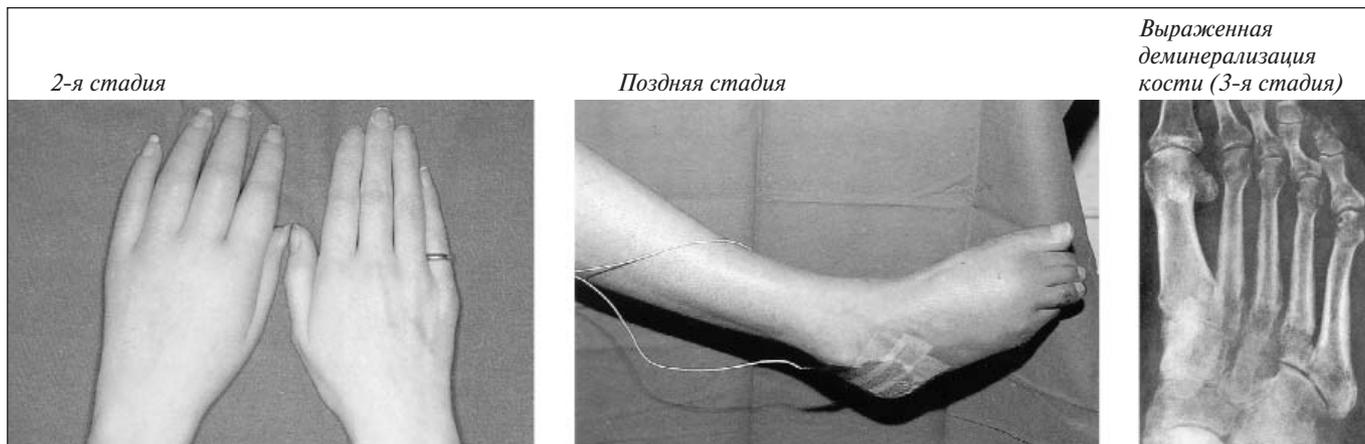


Рис. 4. КРПС

прегабалин показал эффективность, идентичную эффективности габапентина, но в существенно более низких дозах [10]. Благодаря этому вероятность побочных реакций на прегабалин значительно ниже в сравнении с габапентином. Одним из объяснений этого является тот факт, что прегабалин характеризуется более высокой биодоступностью (90% против 33–66% у габапентина) и более быстрой абсорбцией (пик концентрации достигается через 1 ч). Кроме того, в отличие от габапентина прегабалин имеет линейную зависимость концентрации в плазме от дозы. Это не свойственно габапентину, пик концентрации которого наступает через 3–4 ч, и, что более важно, зависимость концентрации от дозы препарата носит нелинейный характер. В работе D. Wesche и H. Vossgaeder, посвященной изучению зависимости эффективности лечения от концентрации препарата в плазме, прегабалин был в 2,5 раза более эффективен, чем габапентин [10]. Основными особенностями лирики являются высокая эффективность и безопасность, быстрое начало действия, четкий дозозависимый эффект и отсутствие значимых фармакокинетических межлекарственных взаимодействий.

Следует отметить, что прегабалин (лирика) обеспечивает быстрое (в пределах 1 нед) и стойкое облегчение боли, а также способствует значительному уменьшению нарушений сна.

Таблица 1. Противоболевые средства

Ноцицептивная боль	НБ
НПВП	Антидепрессанты
Анальгетики	Антиконвульсанты
Миорелаксанты	Спазмолитики
Локальная анестезия	Адренергические средства
Опиоиды	Анестетики

Эффективность прегабалина при лечении нейрогенной боли у взрослых (диабетическая и постгерпетическая полинейропатия) была продемонстрирована в ходе 9 контролируемых клинических испытаний при приеме препарата 2–3 раза в сутки сроком до 13 нед [12–15]. У 45% пациентов, получавших прегабалин по сравнению с 18% пациентов, получавших плацебо, отмечено улучшение как минимум на 50% по шкале боли. Кроме того, при приеме прегабалина в достоверно большей степени по сравнению с плацебо улучшались сон ($p < 0,0001$), качество жизни (по общему счету SF-MPQ, $p < 0,01$; по физической шкале SF-36, $p < 0,03$), снижалась уто-

Таблица 2. Фармакокинетика прегабалина

Фармакокинетическая характеристика	Клиническая значимость
Быстрое всасывание, C_{max} достигается через 1 ч	Быстро всасывается в кровь
Биодоступность не менее 90%; степень всасывания не зависит от приема пищи	Можно назначать до, во время или после еды
Линейная фармакокинетика зависит от назначаемых доз в диапазоне рекомендуемых Низкая вариабельность индивидуальных особенностей фармакокинетики (менее 20%) Эффект пропорционален дозе	Предсказуемые концентрации прегабалина Отсутствие необходимости в мониторинге концентрации в плазме
Период полувыведения 6,3 ч	Можно назначать 2 или 3 раза в день
Состояние стабильной концентрации достигается через 24–48 ч	Возможна быстрая коррекция дозы
Не связывается с белками Не метаболизируется в печени	Отсутствие лекарственных взаимодействий; отсутствие влияния на цитохром P-450
Выводится в неизменном виде с мочой	Необходимо корректировать дозу у пациентов с нарушением функции почек

Л Е К Ц И Я

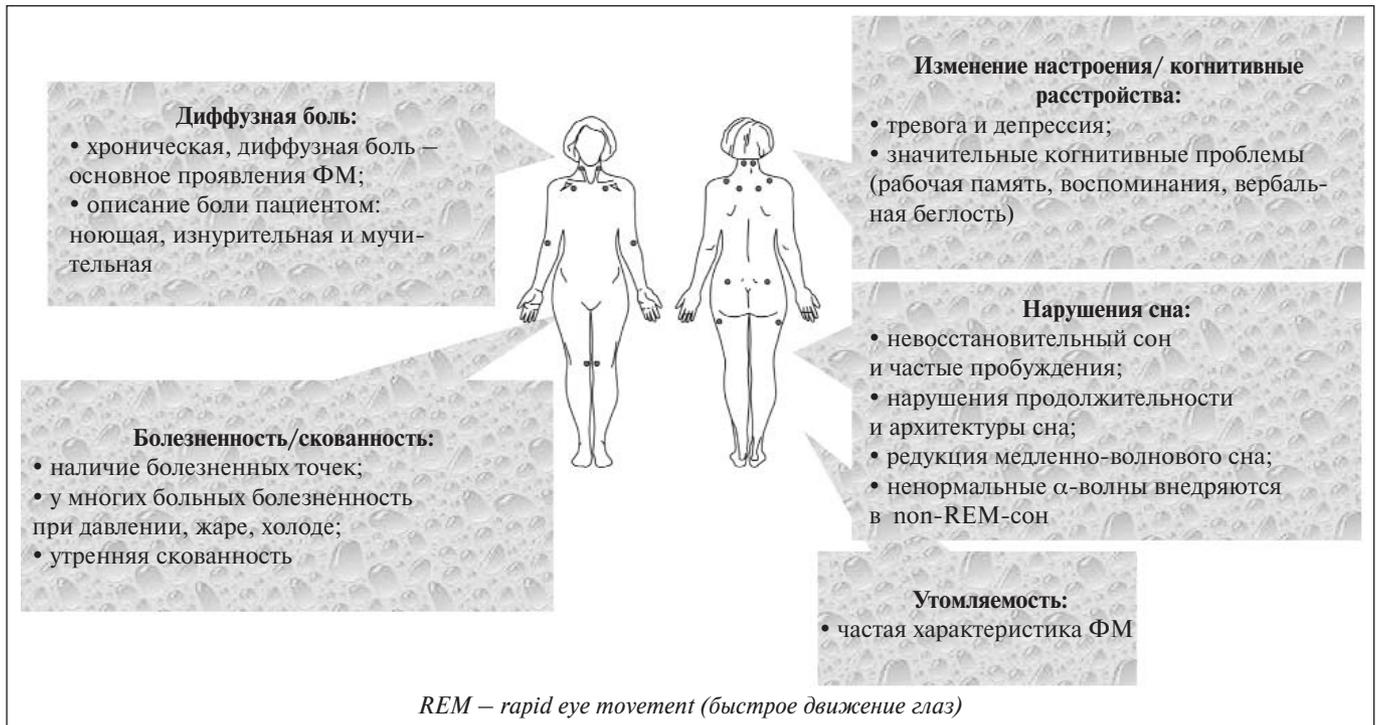


Рис. 5. Клинические проявления ФМ [25–30]

мляемость ($p < 0,03$). Уменьшение боли и улучшение сна регистрировались в течение 1-й недели приема прегабалина [12].

Быстрый анальгетический эффект прегабалина, положительное влияние на сон и утомляемость с учетом механизма его действия служат основанием для применения препарата в терапии синдрома фибромиалгии (ФМ; рис. 5). Наличие многогранных механизмов возникновения и хронизации болевого синдрома при ФМ определяет сложность лечения. Известно, что у больных ФМ происходит нарушение центрального механизма модуляции боли (рис. 6) как

результат снижения ингибиторного контроля спинальных нейронов (дисфункция нисходящей антиноцицептивной системы). Тоническая природа нисходящей ингибиции предполагает постоянное освобождение нейротрансмиттеров: серотонина, катехоламинов, опиатов. В связи с этим обсуждается концепция нейрогормональных механизмов возникновения боли при ФМ. У пациентов с ФМ обнаружено достоверное снижение уровня серотонина сыворотки по сравнению со здоровыми и пациентами с локальной болью. Другими нейротрансмиттерами, принимающими участие в

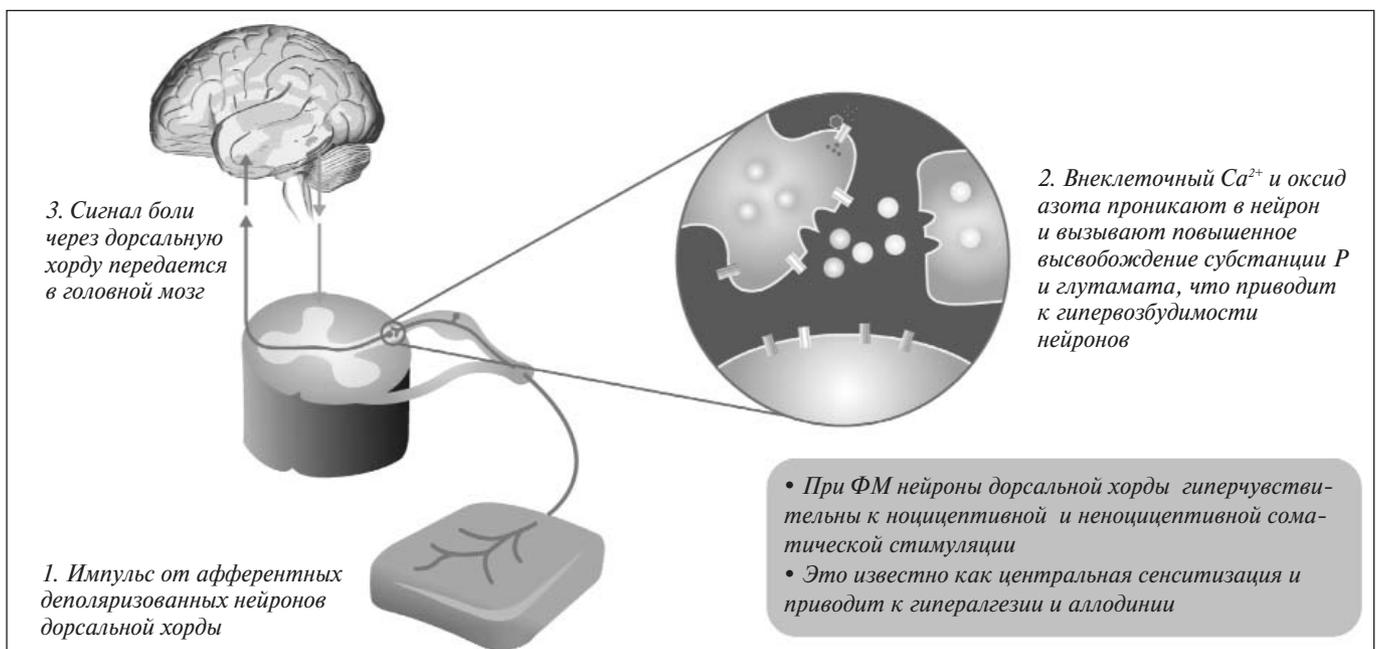


Рис. 6. Патопфизиология ФМ: роль центральной сенситизации [15]

ЛЕКЦИЯ

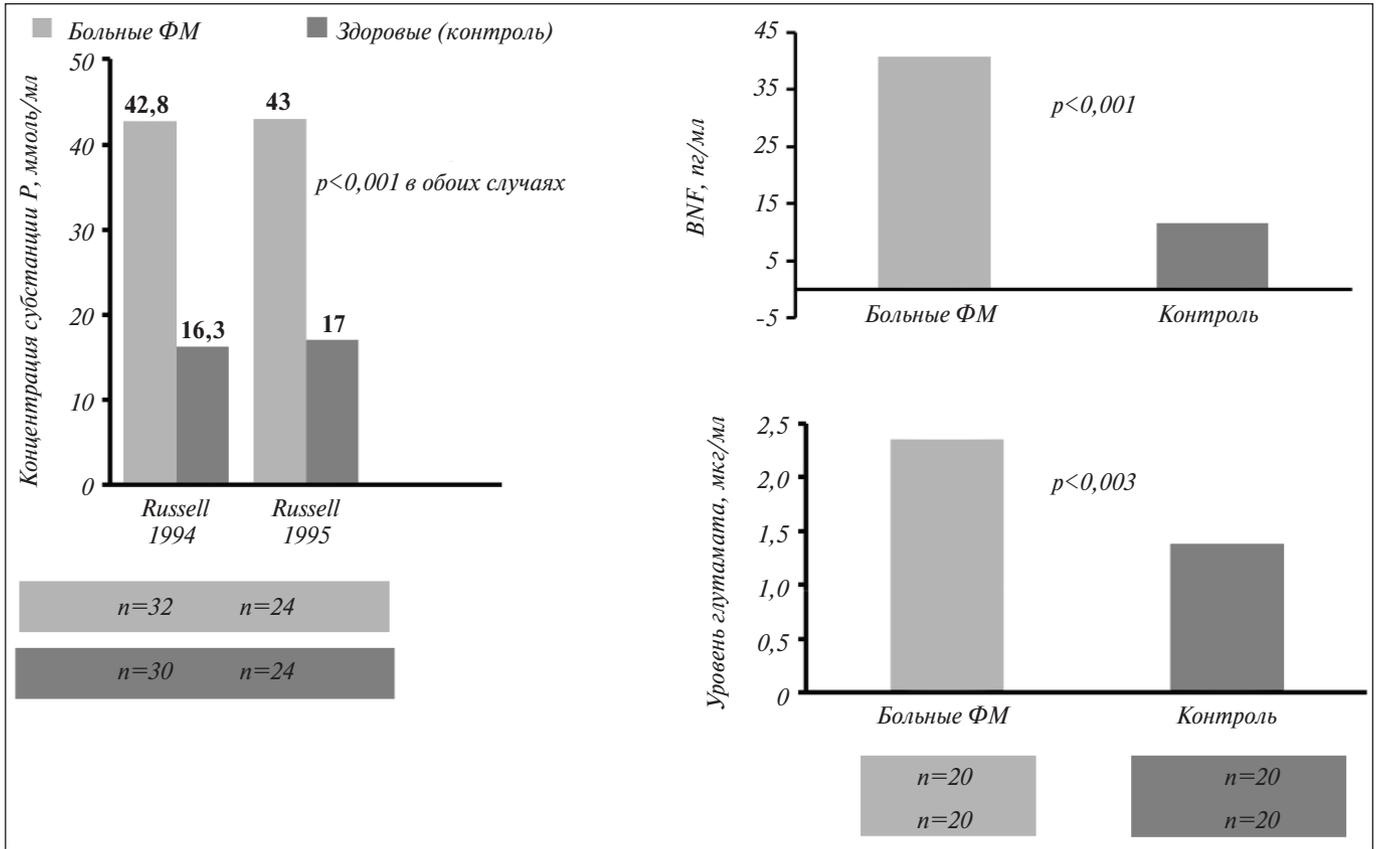


Рис. 7. Повышение уровня субстанции Р, глутамата и BDNF в цереброспинальной жидкости (ЦЖ) у больных ФМ [14, 16]. BDNF – мозговой нейротрофический фактор

модуляции боли, являются субстанция Р и глутамат, уровень которых, по данным ряда исследований, у пациентов с ФМ повышен (рис. 7). Эти нейротрансмиттеры, высвобождаясь в спинном мозге при стимуляции ноцицепторных С-волокон, активируют центральные ноцицептивные пути

[13–16]. Магнитно-резонансное исследование подтвердило снижение порогов восприятия боли у пациентов с ФМ по сравнению со здоровыми (рис. 8) [17].

Широкое распространение теории нарушения центральных механизмов модуляции боли послужило основани-

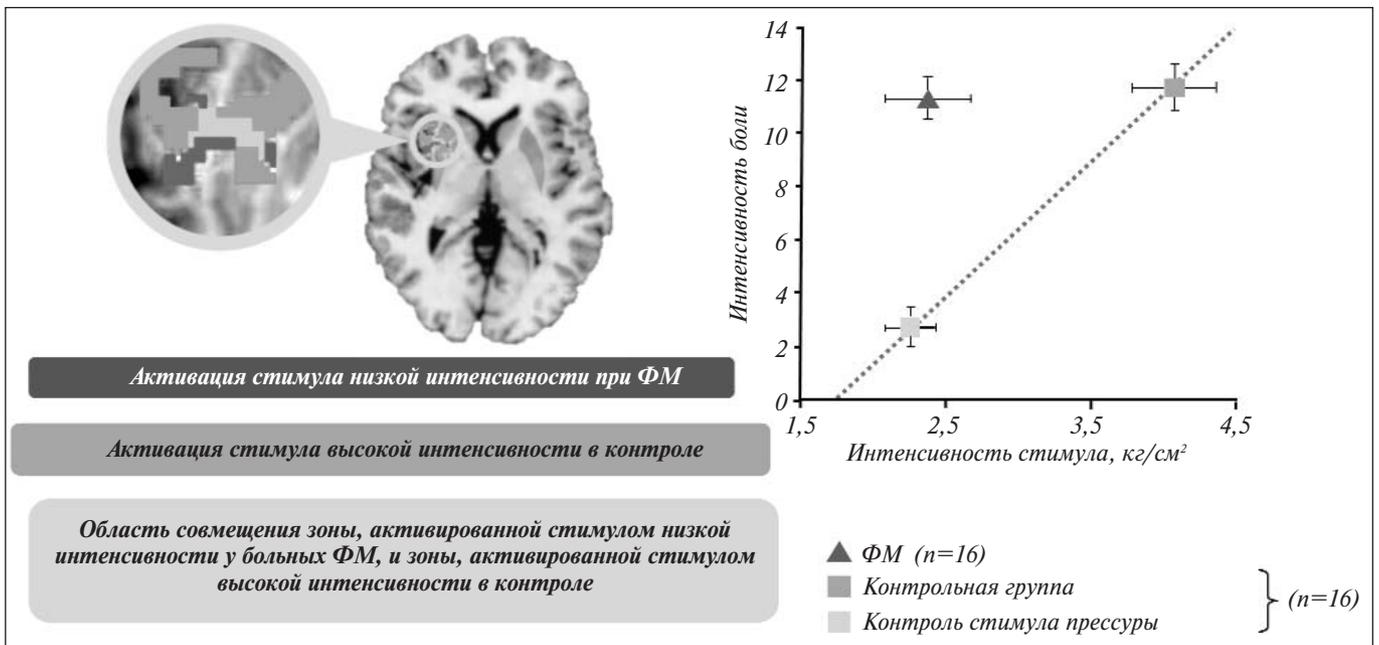


Рис. 8. Больные ФМ более чувствительны к боли: данные функционального магнитно-резонансного исследования [17]

Л Е К Ц И Я

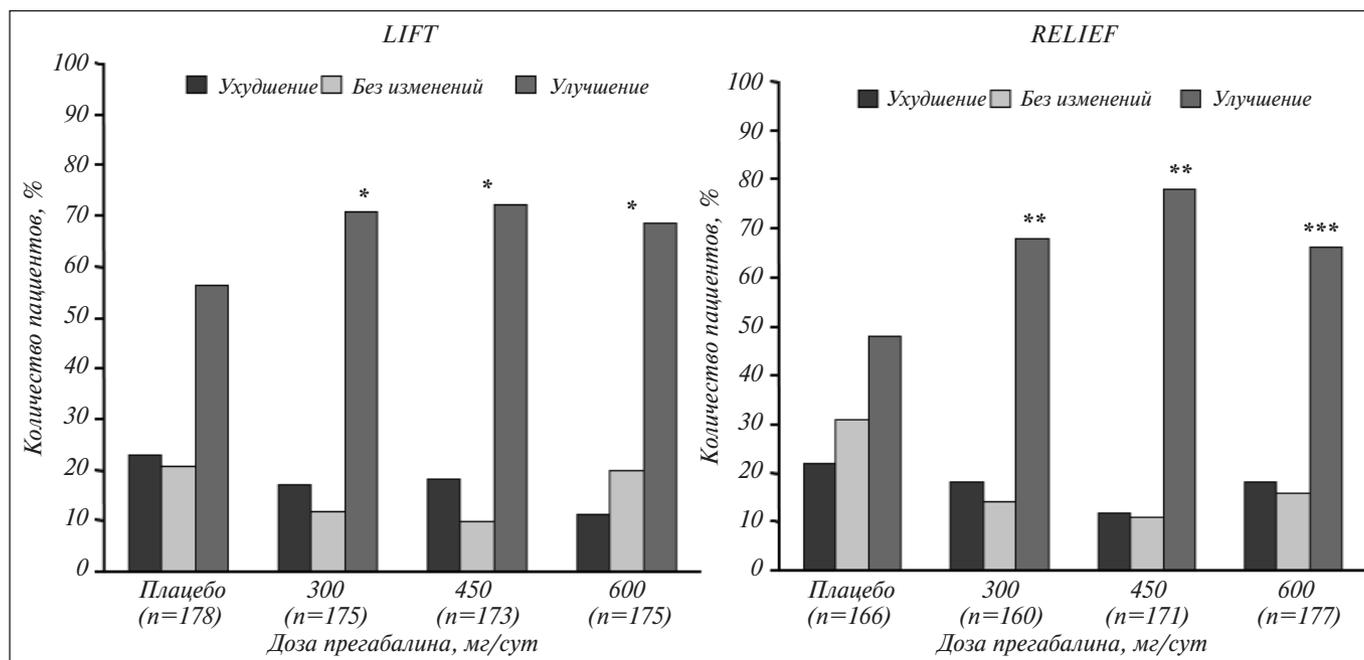


Рис. 9. Исследования прегабалина (LIFT и RELIEF): самооценка пациентом изменения состояния (по шкале PGIC) [22, 23].
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с плацебо. LIFT – 13-недельное исследование; RELIEF – 14-недельное исследование

ем для проведения исследований эффективности препаратов, оказывающих психотропное действие. Большинство психотропных средств, включая трициклические антидепрессанты, циклобензаприн, алпразолам, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, приводили к кратковременному улучшению, и типолептический эффект явно превалировал над анальгетическим [18, 19]. В метаанализ исследований эффективности различных видов фармакотерапии, проведенных до 1999 г., было включено 16 плацебо-контролируемых исследований и 17 исследований, посвященных оценке эффективности применения либо одного препарата, либо перекрестного дизайна [20]. Было показано, что антидепрессанты достоверно уменьшают проявления ФМ (в том числе боль), миорелаксанты достоверно уменьшают симптомы (в том числе количество tender points). Тем не менее достоверное улучшение по сравнению с использованием плацебо было зарегистрировано только в 4 из 16 плацебоконтролируемых исследований.

Исследования эффективности прегабалина (лирика) при ФМ проведены на большом контингенте больных: 4 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) включали 3076 пациентов ФМ [21–24]. Даже в краткосрочном 8-недельном РКИ [21] было установлено, что прегабалин в суточной дозе 450 мг (но не 150–300 мг) приводит к достоверному уменьшению интенсивности боли (по дневнику пациента) уже через 1 нед: у 48% пациентов боль уменьшилась на 30%, а у каждого 3-го – на 50%, в пределах 1 нед отмечалось достоверное улучшение сна (по шкале MOS). К концу исследования произошло улучшение и некоторых показателей качества жизни (по опроснику SF-36) [214].

В 2 более длительных исследованиях (13–14 нед) [22, 23] были подтверждены анальгетическая эффективность терапии прегабалином при ФМ с достоверным уменьшением боли при использовании препарата в дозе 300, 450 и 600 мг/сут и стабильное улучшение показателей самооцен-

ки состояния при использовании всех доз (по шкале PGIC; рис. 9), достоверное снижение тяжести ФМ при приеме 450 и 600 мг/сут в одном из этих исследований [23], улучшение качественных и количественных характеристик сна, а также некоторых параметров, предусмотренных опросником для оценки общего состояния здоровья SF-36, при приеме 450 и 600 мг/сут в этом же исследовании [23].

Известно, что даже при анальгетическом эффекте антидепрессантов, миорелаксантов и прочих лекарственных средств добиться длительного сохранения обезболивания после отмены препаратов не удавалось. Сохранение эффекта прегабалина в течение 12 мес при продлении лечения больных ФМ (табл. 3) было продемонстрировано в 32-недельном исследовании FREEDOM [24]. В этом исследовании оценивали устойчивость эффекта у больных, ответивших на терапию прегабалином (300–600 мг/сут) в течение 6 нед, в последующие 6 мес, а также долгосрочный эффект и безопасность этого препарата по его анальгетическому действию, общему самочувствию больных, влиянию на расстройства сна и утомляемость. Было показано, что прегабалин по сравнению с плацебо приводит к достоверно более длительному сохранению анальгетического эффекта, а для улучшения таких показателей, как качество сна и утомляемость, необходимо более длительное лечение (свыше 2–3 мес).

Переносимость препарата, как правило, хорошая. Основные побочные эффекты – головокружение и сонливость – выражены слабо, наблюдаются в начале терапии и проходят при продолжении лечения. У некоторых пациентов отмечается увеличение массы тела (дозозависимый эффект).

Таким образом, прегабалин (лирика) обеспечивает достоверный анальгетический эффект при развитии боли, не обусловленной ЦОГ2-зависимым механизмом. Поскольку большая часть (около 50%) пациентов с НБ – это больные с диабетической полинейропатией, радикулопатией и

Л Е К Ц И Я

Таблица 3. Исследование *FREEDOM*: различия между принявшими прегабалин, у которых произошло ухудшение состояния по вторичным переменным, и получавшими плацебо во времени ухудшения состояния

Переменная	Минимальное клинически значимое изменение состояния	Время, в пределах которого у 50% пациентов произошло ухудшение, дни		Значение р логарифмических рангов за период более 6 мес
		плацебо (n=287)	прегабалин (n=279)	
Шкала самооценки состояния	Минимальное улучшение, нет изменений или ухудшение	20	126	<0,001
Опросник для оценки влияния ФМ на самочувствие	Ухудшение на ≥ 5 пунктов	14	19	<0,001
Исследование медицинских результатов, нарушения сна	Ухудшение на ≥ 8 пунктов	14	42	<0,001
Исследование медицинских результатов, индекс сна	Ухудшение на ≥ 8 пунктов	14	42	<0,001
Многоаспектная оценка усталости	Ухудшение на ≥ 10 пунктов	27	119	<0,001
Физическая составляющая по опроснику SF-36	Ухудшение на ≥ 5 пунктов	15	49	<0,001
Психическая составляющая по опроснику SF-36	Ухудшение на ≥ 5 пунктов	14	42	<0,001

постгерпетической невралгией, прегабалин (лирика) увеличивает арсенал средств для терапевтов, как и для неврологов. При этом его переносимость вполне удовлетворительная, даже у больных ФМ. Применение препарата лирика

позволяет добиться подавления всех основных проявлений ФМ в короткие сроки (начало эффекта отмечается уже через 1 нед приема) и продолжать эффективную и безопасную терапию в течение длительного времени.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. *Врач* 2002;4:15–9.
- Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Нейромедиа, 2004.
- Новиков А.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. Комплексный регионарный болевой синдром при поражении периферических нервов. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Неврол журн* 1999;4(5):7–11.
- Новиков А.В., Солоха О.А. Нейропатическая боль: Обзорение по материалам журнала «The Lancet». *Неврол журн* 2000;5(1):56–61.
- Woolf C., Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959–64.
- Argoff C. Postherpetic neuralgia in management of neuropathic pain syndromes. A supplement to *Neurology Reviews*. 2000;15–24.
- Galer B. The Clinical handbook of neuropathic pain. Education program syllabus. American Academy of Neurology 52 Annual Meeting, 2000.
- Hewitt D. Painful diabetic peripheral neuropathy in management of neuropathic pain syndromes. A supplement to *Neurology Reviews* 2000;8–14.
- Pappagallo M. Complex regional pain syndromes in management of neuropathic pain syndromes. A supplement to *Neurology Reviews* 2000;25–9.
- Wesche D., Bockbrader H. A pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin. <http://www.ampainsoc.org/abstract/2005/data/684/index.html>
- Fehrenbacher J.C., Taylor C.P., Vasko M.R. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 2003;105(1–2):133–41.
- Rosenstock J., Tuchman M., La Moreaux L., Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628–38.
- Bennett R.M. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999;74:385–98.
- Russel I.J., Malkom D., Littman O.B. et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthr Rheum* 1994;37:1593–601.
- Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia syndrome. *Arthr Res Ther [serial online]* 2006;8(208):1–7.
- Sarchielli P., Manchini M.L., Floridi A. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2007;8:737–45.
- Gracele R., Petzke F., Wolf J.M., Clauw D. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthr Rheum* 2002;46:1333–43.
- Carette S., Bell M.J., Reynolds W.J. et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind clinical trial. *Arthr Rheum* 1994;37:32–40.
- Goldenberg D., Mayskiy M., Mossey C. et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthr Rheum* 1996;39:1852–9.
- Rossy L.A., Buckelew S.P., Dorr N. et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med* 1999;21:180–91.
- Crofford L.J., Rowbotham M.C., Mease P.J. et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthr Rheum* 2005;52:1264–73.
- Arnold L.M., Russel I.J., Dirl E.W. et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *Pain* 2008;136:792–805.
- Mease P.J., Russel I.J., Arnold L.M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheum* 2008;35:3.

24. Crofford L.J., Mease P.J., Simpson S.L. et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6 month double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419–31.
25. Harding S.M. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *AM J Med Sci* 1998;315(6):367–76.
26. Leavitt F., Katz R.S., Golden H.E. et al. Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. *Arthr Rheum* 1986;29(6):775–81.
27. Roizenblatt S., Moldofsky H., BeneditoSilva A.A. et al. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthr Rheum* 2001;44:222–30.
28. Weir P.T., Harlan G.A., Nkoy F.L. et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: A population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheum* 2006;12:124–8.
29. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthr Rheum* 1990;33:160–72.
30. Wolfe F., Ross K., Anderson J. et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthr Rheum* 1995;38:19–28.
31. Henriksson K.G. Fibromyalgia – from syndrome to disease. Overview of pathogenetic mechanisms. *J Rehabil Med* 2003;(Suppl 41):89–94.

Остеонекроз. Часть 2. Клиника и диагностика аваскулярного некроза

В.Г. Барскова, Е.В. Ильиных, А.В. Смирнов, С.А. Владимиров, О.В. Минович, Л.А. Божьева, Е.Л. Насонов

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В статье описаны основные клинические проявления остеонекроза (ОН), рассмотрены методы его лучевой диагностики и охарактеризованы изменения в зависимости от стадии процесса. Представлены различные классификации ОН.

Ключевые слова: остеонекроз, аваскулярный некроз, клинические проявления остеонекроза, стадии остеонекроза, методы диагностики, магнитно-резонансная томография.

Контакты: Ильиных Екатерина Валериевна kater1104@yahoo.com

Osteonecrosis. Part 2. The clinical picture and diagnosis of avascular necrosis

V.G. Barskova, E.V. Ilyinykh, A.V. Smirnov, S.A. Vladimirov, O.V. Mirovich, L.A. Bozhyeva, E.L. Nasonov

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes the major clinical manifestations of osteonecrosis (ON), considers methods for its radiodiagnosis, and characterizes changes depending on the stage of ON. Different classifications of this process are presented.

Key words: osteonecrosis, avascular necrosis, clinical manifestations of osteonecrosis, stages of osteonecrosis, diagnostic methods, magnetic resonance tomography.

Contact: Ekaterina Valeriyevna Ilyinykh kater1104@yahoo.com

Клиника остеонекроза

Клинические проявления остеонекроза (ОН) неспецифичны, практически не зависят от локализации очага некроза и причин, приводящих к его развитию. Клиническая симптоматика асептического некроза (АН) достаточно разнообразна – от бессимптомной, при которой изменения на рентгенограммах являются случайной находкой, до развития выраженных стойких болей в пораженном суставе. Можно выделить общие симптомы всех типов ОН: появление боли, ограничение функции сустава и в последующем атрофия мышц. Наиболее типичным клиническим симптомом является внезапность возникновения боли в суставе без предшествующей травмы. Пациенты могут назвать день, когда впервые появилась сильная боль в суставе. В начале заболевания боль чаще возникает при нагрузке, исчезает после отдыха. При прогрессировании боль становится по-

стоянной, ее интенсивность может постепенно нарастать, особенно при нагрузке [1]. Иногда боль в области пораженного сустава бывает единственной жалобой больного, даже в поздней стадии ОН. Из-за отсутствия специфического, свойственного именно этому поражению признака, безусловно, возникают дифференциально-диагностические трудности. Симптомы ОН очень напоминают проявления артрита при многих ревматических заболеваниях, особенно когда ОН развивается на фоне уже имеющегося заболевания. Чаще приходится наблюдать ОН, развившийся вследствие лечения глюкокортикоидами (ГК), которые нередко назначают в ревматологической практике при системной красной волчанке (СКВ), дерматомиозите, системных васкулитах, а также при трансплантации почек. Иногда АН появляется рано, в самом начале приема ГК, хотя симптомы заболевания могут манифестировать и в более отдаленные периоды болезни. По мнению М. Mont и соавт. [2], АН развива-