

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№2/22

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU



Глубокий сон ночью –



активный бодрый день!

Валокордин® - Доксиламин

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ИНСОМНИИ ПРАКТИЧЕСКИ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ^{2,4}

- Жидкая форма выпуска – точный расчет индивидуальной дозы и улучшение усвоения²
- Удобная запатентованная капельница³
- Производится в Германии¹



- Включен в зарубежные и российские клинические рекомендации по диагностике и лечению инсомнии^{5,6}
- Сокращает время засыпания, не нарушает структуру сна, увеличивает его продолжительность и повышает качество^{2,4,7,8}



Начало действия – в течение 30 минут¹



Продолжительность – 3-6 часов¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валокордин®-Доксиламин. РУ ЛП-000013 от 15.10.2010. 2. Воробьева О.В. Острая (адаптационная) инсомния: терапевтическая дилемма // Медицинский совет, 2016. № 9. С. 23–27. 3. Царева Е.В. Нарушения сна у жителей мегаполиса // Медицинский совет, 2019. № 12. С. 48–53. 4. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю. Инсомния в амбулаторной практике // Медицинский совет, 2013. № 4. С. 24–30. 5. Riemann D et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // J Sleep Res. 2017 Dec; 26 (6): 675–700. 6. Полуэктов М.Г. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Consilium medicum, 2016. № 2. С. 41–51. 7. Коробельникова Е.А. Лечение инсомний у больных с невротическими расстройствами // Медицинский совет, 2015. № 10. С. 54–59. 8. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Современные представления о стрессе и протективной роли сна // Медицинский совет, 2015. № 5. С. 70–76.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валокордин®-Доксиламин

Торговое название препарата: Валокордин®-Доксиламин. **Лекарственная форма:** капли для приема внутрь. **Фармакотерапевтическая группа:** снотворные и седативные препараты; другие. Код АТХ: N05CM21. **Показания к применению:** симптоматическое лечение периодически возникающих нарушений сна у пациентов старше 18 лет (затруднение засыпания и ночные пробуждения). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к доксиламину, какому-либо компоненту препарата, а также к другим антигистаминным препаратам, острый астматический приступ, закрытоугольная глаукома, врожденный синдром удлиненного интервала QT, феохромоцитоз, гиперплазия предстательной железы с нарушением оттока мочи, возраст до 18 лет и др. **Способ применения и дозы:** если врачом не назначено иначе, то разовая доза для пациентов старше 18 лет составляет 22 капли (соответствует 25 мг доксиламина сукцината). При недостаточной эффективности терапии доза может быть увеличена до максимальной – 44 капли (50 мг). Нельзя превышать максимальную суточную дозу. При острых нарушениях сна по возможности следует ограничиться однократным применением. Чтобы проверить необходимость продолжения лечения при регулярных нарушениях сна, рекомендуется не позднее чем через 14 дней после начала ежедневного применения перейти к постепенному снижению дозы. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Кревель Мойзельбах»
Москва, ул. Летниковская, дом 10, строение 4.
Тел.: +7 (495) 966-00-93

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Реклама

<https://krewelmeuselbach.ru/valocordin-doxylamine/>

KrewelMeuselbach™

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

№ 2/22

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора

Боль в шее: глобальная эпидемиология, тенденции и факторы риска 3

Somaye Kazeminasab, Seyed Aria Nejadghaderi, Parastoo Amiri, Hojjat Pourfathi, Mostafa Araj Khodaei, Mark J. M. Sullman, Ali Asghar Kolahi и Saeid Safri

Обзор

Связь между сном и болью: новые данные и дальнейшие действия 15

Patrick H. Finan, Burel R. Goodin, Michael T. Smith

Мнение экспертов

Нейропатическая боль до и после COVID-19 30

По материалам online-дискуссии.

Ан.Б. Данилов, И.А. Строков

Боль и COVID-19

Симптомы мышечно-скелетной и неврологической боли у пациентов, госпитализированных с COVID-19 36

Debasish Jena, Jagannatha Sahoo, Apurba Barman, Anil Gupta и Vikas Patel

В помощь практическому врачу

Руководство 2019 г. Американской Коллегии ревматологии / Фонда борьбы с артритом по лечению остеоартрита кисти, тазобедренного и коленного сустава 41

Sharon L. Kolasinski, Tuhina Neogi, Marc C. Hochberg, Carol Oatis и соавт.

Главный редактор

Данилов Андрей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Редакционный совет

Голубев Валерий Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Ассоциации междисциплинарной медицины

Иваничев Георгий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

Камчатнов Павел Рудольфович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кукушкин Михаил Львович — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Курушина Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней Волгоградского государственного медицинского университета

Широков Василий Афанасьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии Уральской государственной медицинской академии, ведущий научный сотрудник Екатеринбургского медицинского научного центра, руководитель Уральского неврологического реабилитационного центра

Ральф Барон (Германия) — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по исследованию и лечению боли неврологического факультета Кильского Университета, член административного комитета Специальной группы по проблеме нейропатической боли (NeuPSIG) Международной ассоциации по изучению боли (IASP)

Рудольф Ликар (Австрия) — профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац в Австрии, руководитель клиники боли региона Каринтия в Австрии, секретарь Австрийского общества боли

Рейнхард Ситтль (Германия) — доктор медицины, медицинский директор междисциплинарного центра противоболевой терапии университетского госпиталя города Эрлангена в Германии, член образовательного комитета EFIC

Дэвид Паттерсон (США) — доктор психологии и доктор медицины (Ph. D.), профессор кафедры реабилитационной медицины, кафедры хирургии и кафедры психологии университета штата Вашингтон, США, начальник подразделения психологии реабилитации и председатель этического комитета медицинского центра Харборвью в Сиэтле

Роберто Казале (Италия) — профессор, руководитель отделения нейрофизиологии Научно-исследовательского института реабилитации, Монтескано, руководитель образовательной школы по боли под эгидой Европейской федерации боли

Редакционная коллегия

Абузарова Гузель Рафаиловна — кандидат медицинских наук, и. о. руководителя Центра паллиативной помощи онкологическим больным при МНИОИ им. П.А. Герцена, доцент кафедры онкологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Амелин Александр Витальевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Валдымана

Данилов Алексей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГУ «Институт ревматологии РАМН»

Рачин Андрей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с расстройствами функции нервной системы ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

Шаров Михаил Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Европейского форума по борьбе с болевыми ощущениями, заведующий нейростоматологическим отделением ГКБ № 50, врач высшей категории

Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

Редакция журнала

Директор ИД: Гейне М.В.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

Адрес редакции:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

<http://logospress.ru>

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Боль в шее: глобальная эпидемиология, тенденции и факторы риска

Реферативный перевод

Источник: BMC Musculoskeletal Disorders (2022) 23:26. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04957-4>

Somaye Kazeminasab, Seyed Aria Nejadghaderi, Parastoo Amiri, Hojjat Pourfathi, Mostafa Araj Khodaei, Mark J. M. Sullman, Ali Asghar Kolahi и Saeid Safri

Боль в шее — многофакторное нарушение и значимая проблема современного общества. Хотя боль в шее, возможно, не является самым значимым скелетно-мышечным нарушением, это очень важная проблема [1, 2]. Бремя для экономики, связанное с болью в шее, значительно и включает стоимость лечения, снижение производительности труда и проблемы, связанные с работой. В 2016 г. в США расходы на здравоохранение, связанные с болями в спине и шее, оказались наибольшими среди 154 прочих нарушений и оцениваются как 135,5 млрд долларов США [3]. В 2012 г. 25,5 млн американцев отсутствовали на работе из-за боли в шее и пропустили в среднем 11,4 рабочих дней [4]. В 2017 г. общая распространенность и частота возникновения боли в шее во всем мире с нормализацией по возрасту составили 3551,1 и 806,6 на 100 000, соответственно [5].

Окончательного метода лечения боли в шее не существует. Однако рекомендуются разные способы фармакологического и нефармакологического лечения, в том числе лазерная терапия, массаж, иглоукалывание, йога и водная терапия [6–8].

Настоящее исследование проведено, чтобы сделать описательный обзор наиболее свежих данных по эпидемиологии и тенденциям болей в шее. Этот обзор подчеркивает пробелы в наших знаниях, чтобы стимулировать и направить будущие исследования, а также помочь практикующим врачам и тем, кто определяет политику здравоохранения, в профилактике и контроле этого нарушения.

МЕТОДЫ

Был выполнен поиск с помощью базы данных PubMed и инструмента поиска Google Scholar за период до 21 мая 2021 г. по следующим ключевым словам: («боль в шее» ИЛИ «ноющая боль в шее» ИЛИ «шейная боль» ИЛИ «цервикалгия» ИЛИ «цервикодиния»

И («эпидемиология» ИЛИ «всемирное бремя заболевания» ИЛИ «факторы риска» ИЛИ «биологические факторы» ИЛИ «психологические факторы» ИЛИ «пол» ИЛИ «возраст» ИЛИ «генетический» ИЛИ «тревожность» ИЛИ «депрессия» ИЛИ «стресс» ИЛИ «нервно-скелетно-мышечное нарушение» ИЛИ «аутоиммунное заболевание» ИЛИ «расстройство сна» ИЛИ «поведение» ИЛИ «социальная поддержка»).

ГЛОБАЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ТЕНДЕНЦИИ

В 2017 г. в Восточной Азии и Андийских регионах Латинской Америки количество новых случаев, нормированное по возрасту, было наибольшим и наименьшим, соответственно, и составило 1029,0 (910,5–1166,1) и 624,0 (550,3–708,3) на 100 000 населения. В скандинавских странах, в частности, Норвегии, Финляндии и Дании, распространенность боли в шее оказалась наибольшей, тогда как в Джибути и Южном Судане — наименьшей. За период 1990–2017 гг. в Северной Америке с высоким уровнем дохода отмечено наибольшее повышение числа новых случаев (3 % (с –2 до 7,8)) и распространенности (4,1 % (с –2 до 11,1)), тогда как в Австралии отмечено наиболее выраженное снижение частоты новых случаев (–1,1 % (с –1,8 до –0,4)) и распространенности (–1,4 % (с –2,1 до –0,7)) за этот период (рис. 1 и 2) [5].

В 2017 г. национальная распространенность болей в шее с нормализацией по возрасту варьировала от 2443,9 до 6151,2 случаев на 100 000 населения. Как показано на рис. 3, странами с высочайшей распространенностью в определенный момент времени, нормализованной по возрасту (на 100 000 населения), были Норвегия (6151,2 (5382,3–6959,8)) и Финляндия (5750,3 (5058,4–6518,3)), тогда как наименьшая распространенность обнаружена в Джибу-

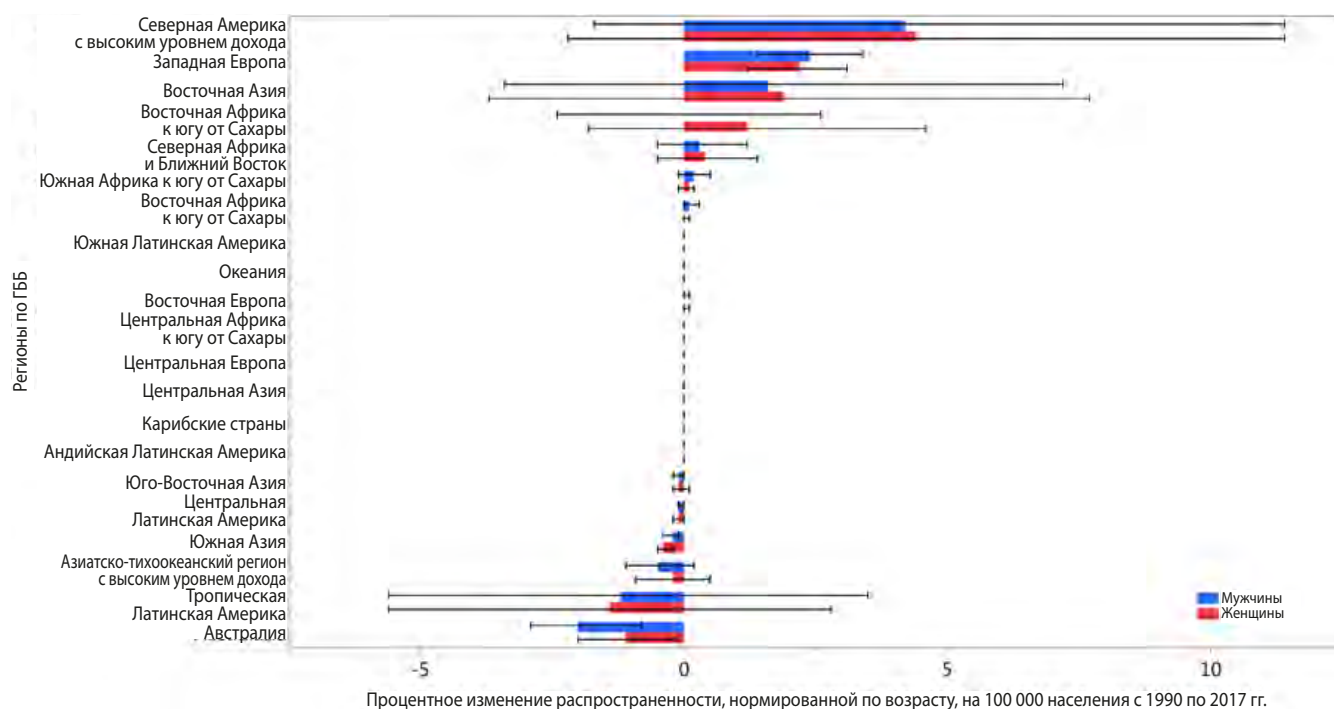


Рис. 1. Процентное изменение распространенности боли в шее в конкретный момент с нормализацией по возрасту с 1990 по 2017 гг. в 21 регионе по глобальному бремени болезни (ГББ) с разделением по полу. (Из исследования, опубликованного Safri с соавт. [5].)

ти (2443,9 (2146,4–2771,9)) и Южном Судане (2449,8 (2149,8–2781,1)).

Кроме того, в 2017 г. частота новых случаев боли в шее с нормализацией по возрасту на национальном уровне варьировала от 599,6 до 1145 случаев

на 100 000 населения. На рис. 4 показано, что наибольшая частота обнаружена в Норвегии (1145 (1008,8–1304,9)) и Иране (1055,5 (927,8–1199,6)), тогда как наименьшая — в Канаде (599,6 (528,8–679,1)) и Бутане (612,4 (542,1–696,3)) (рис. 4).

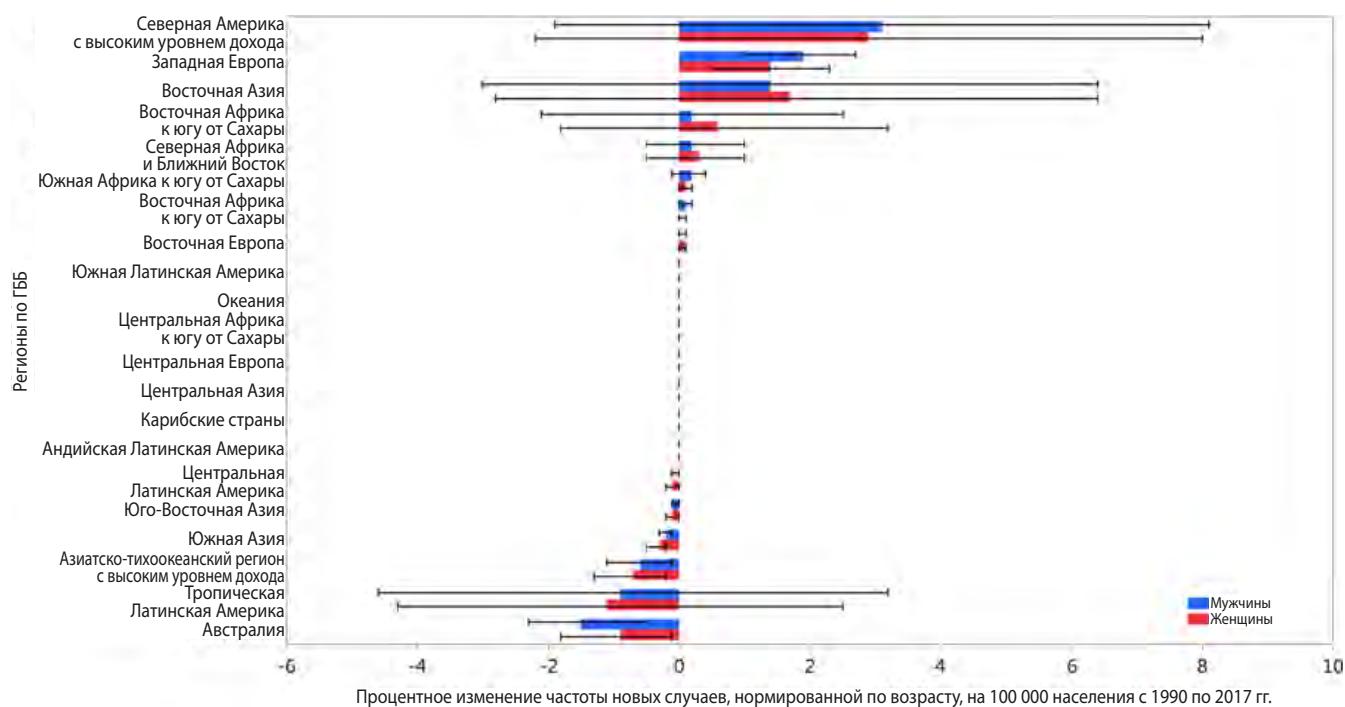


Рис. 2. Процентное изменение ежегодной частоты новых случаев боли в шее с нормализацией по возрасту с 1990 по 2017 гг. в 21 регионе по глобальному бремени болезни (ГББ) с разделением по полу. (Из исследования, опубликованного Safri с соавт. [5].) Распространенность на 100 000.

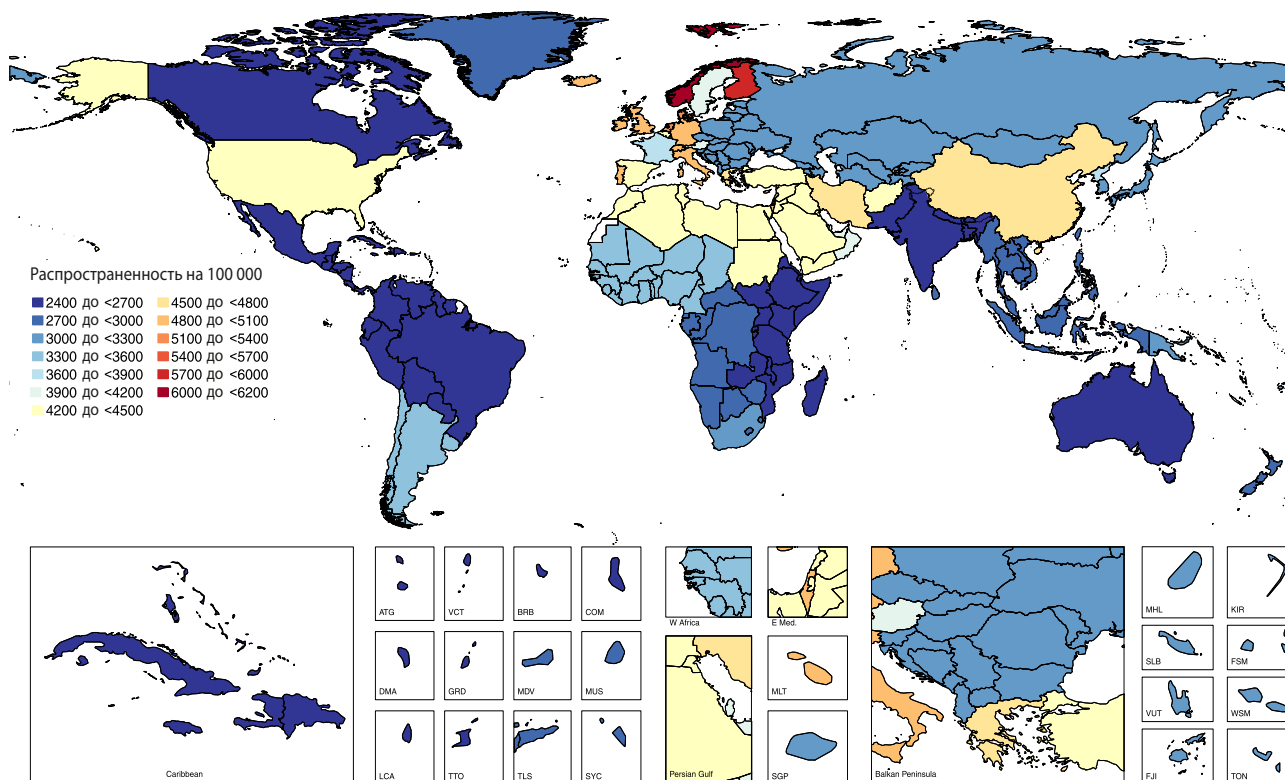


Рис. 3. Нормализованная по возрасту распространенность боли в шее на 100 000 населения в 2017 г. по странам. (Из исследования, опубликованного Safri с соавт. [5].)

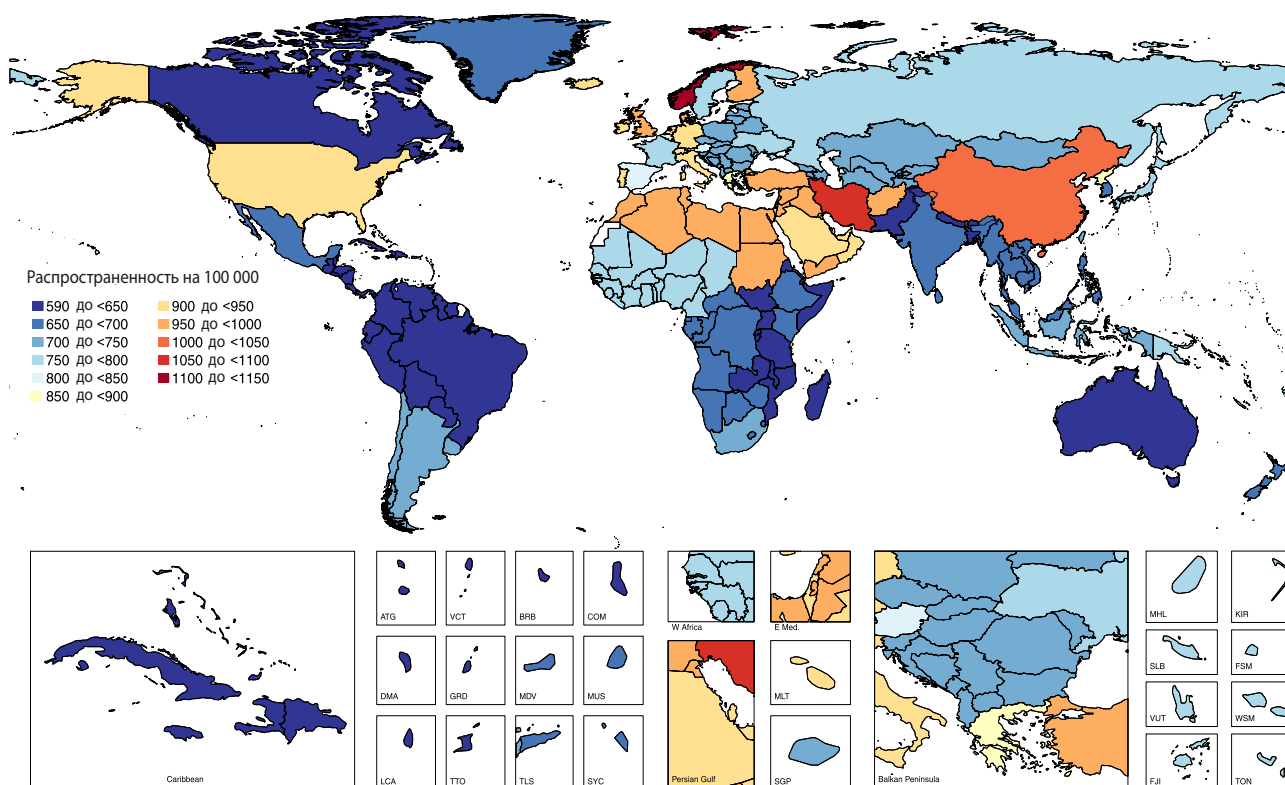


Рис. 4. Нормализованная по возрасту частота новых случаев боли в шее в год на 100 000 населения в 2017 г. по странам. (Из исследования, опубликованного Safri с соавт. [5].)

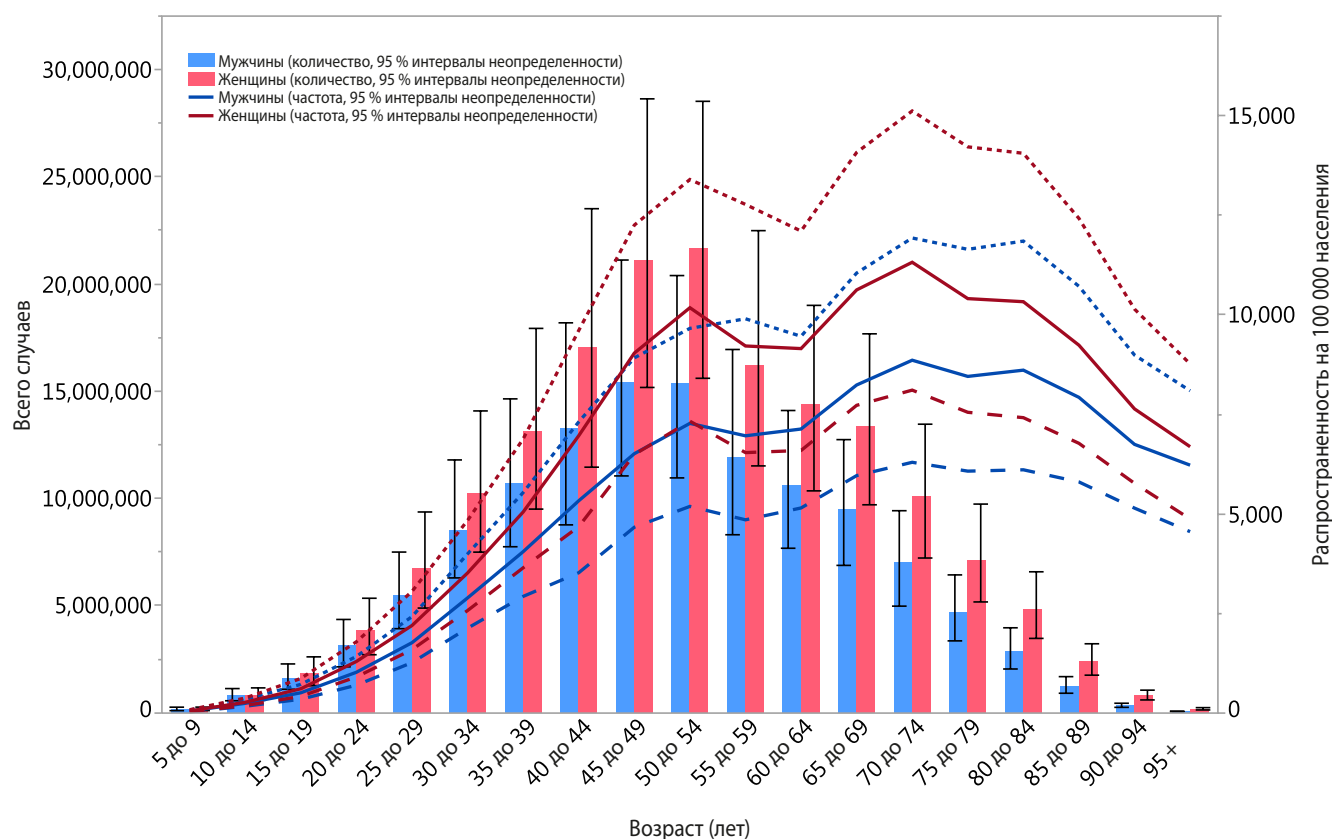


Рис. 5. Общее количество случаев и годовая частота, нормализованная по возрасту, боли в шее на 100 000 населения по возрасту и полу, 2017 г.; точечная и пунктирная линии показывают 95 % верхний и нижний интервалы неопределенности, соответственно. (Из исследования, опубликованного Safri с соавт. [5].)

Бремя болезни, связанное с болями в шее, у женщин было выше, чем у мужчин. В 2017 г. число случаев боли в шее у женщин составило 166,0 млн (118,7–224,8), а у мужчин — 122,7 млн (87,1–167,5) [5]. Кроме того, число лет, прожитых с инвалидностью (ЧЛИ) в результате боли в шее, у женщин было выше (16,4 млн (10,0–25,1), чем у мужчин (12,2 млн (7,4–18,9) [5]. Во всем мире в 2017 г. распространенность боли в шее, нормализованная по возрасту, увеличивалась с годами до возраста 70–74 лет, а затем уменьшалась (рис. 5). Картина ЧЛИ в возрастных группах была относительно сходной с полученной по оценкам распространенности в конкретный момент [5].

ФАКТОРЫ РИСКА

Боль в шее — это многофакторное нарушение. В нескольких популяционных исследованиях изучалась роль различных факторов риска боли в шее, поддающихся и не поддающихся изменению, таких как пожилой возраст, женский пол, низкая социальная поддержка и наличие боли в шее или поясничной области в прошлом [9–12]. Боль в шее склонна переходить в хроническую и для профилактики и ранней диагностики важно выявить факторы риска [12]. Так как боль в шее — многофакторное нарушение, существует ряд факторов риска, способствующих ее

возникновению. Однако доказательств в пользу некоторых факторов риска больше, например, таких как недостаточная физическая активность, длительность нахождения за компьютером в день, переживаемый стресс и женский пол [13]. Выявление факторов защиты или риска, провоцирующих факторов и исходов может помочь в профилактике, диагностике и лечении болей в шее. В следующих разделах описаны научные данные о ряде психологических и биологических факторов, связанных с болями в шее.

Психологические факторы

Данные литературы показывают четкую связь между психологическими переменными и болями в шее / спине [14, 15]. Исследование, основанное на китайском обзоре ментального здоровья, показало, что распространенность хронической боли в спине или шее среди людей с ментальными нарушениями любого типа было более чем вдвое выше, чем у людей без ментальных нарушений, с особенно высокой распространенностью среди людей с расстройствами настроения [16]. Проспективные исследования показали, что психологические переменные связаны с возникновением и тяжестью боли (например, острая, подострая или хроническая). Обнаружено, что стресс, дискомфорт, тревожность, настро-

ение и эмоции, когнитивная функция и поведение, связанное с болью, являются важными факторами, от которых зависит развитие болей в шее. Личностные факторы, такие как плохое отношение со стороны окружающих, также могут быть потенциальными факторами риска, хотя доказательств меньше [14, 15].

В целом, такие факторы, как стресс, катастрофизация боли, депрессивные симптомы, низкое качество сна и употребление алкоголя, могут играть некоторую роль в изменении центральной обработки боли на уровне спинного мозга, ствола мозга или коры, что может проявляться как отдаленная гипералгезия [17]. Однако необходимы дальнейшие исследования роли этих факторов, относящихся к когнитивной функции, эмоциям и образу жизни, в центральной обработке нетравматической боли в шее [17]. Четыре физиологических домена (познание, эмоции, социальный и поведенческий домены), играющие роль в развитии болей в шее, подробно описаны и глубоко изучены. Во-первых, имеется когнитивный компонент, состоящий из настроения, убеждений и осмысления боли, инвалидности и субъективного состояния здоровья. Вторая тема — эмоциональная сфера, в которой наиболее важными переменными являются дискомфорт, тревожность и депрессия. В-третьих, социальная сфера, так как проблемы в семье и на работе, по-видимому, связаны с болями в шее и спине, хотя данные менее убедительны. И наконец, также поведенческий домен, в котором важными элементами являются способность к преодолению, поведение при боли и активность [14, 18–21].

Стресс

Стресс связан с болью и инвалидностью [14, 15]. Воспринимаемый стресс является фактором риска боли в шее [19, 22]. Как минимум два исследования удовлетворительного методологического качества показали, что у подростков с болью в шее наблюдается значительно больше симптомов стресса, чем у подростков без боли в шее, и что постоянное и/или регулярное ощущение стресса значимо связано с повышением вероятности боли в шее [23]. Стресс может способствовать изменению центральной обработки боли на уровне спинного мозга, ствола мозга или коры, что может проявляться как отдаленная гипералгезия — состояние, при котором повышается чувствительность к боли [17, 24]. Кроме того, стресс служит посредником между болью и инвалидностью [25, 26].

Тревожность

Тревожность связана с разными типами хронической боли (например, боли в шее), а также с инвалидностью [14, 15, 27, 28]. Показано, что боль в шее может сопутствовать тревожности [28–30]. Личност-

ная и ситуационная тревожность изучались с помощью двух разных измерительных инструментов, и исследователи обнаружили больший уровень личностной и ситуационной тревожности у подростков, испытывающих боль в шее, по сравнению с подростками без болей в шее [23]. Кроме того, обнаружено, что тревожные расстройства являются вторым по частоте сопутствующим нарушением, связанным с болью в шее, и специфические фобии были наиболее распространенной проблемой у страдавших тревожными расстройствами [16].

Также описана связь между более низкими болевыми порогами при давлении (БПД) и повышенной степенью тревожности. Обнаружена зависимость между БПД и интенсивностью боли, частотой, длительностью, а также инвалидностью из-за боли в шее [31]. Люди с болью в шее жалуются на большую степень тревожности [31], и также показано, что тревожность усугубляет боль и инвалидность [25]. Однако имеются также некоторые расхождения в данных, в одном исследовании компонентов психологического дискомфорта (в частности, стресс, тревожность и депрессия) сообщается, что тревожность не опосредует возникновение боли и инвалидности [26]. Оценки конкретных обзоров также показали некоторые несоответствия в сопутствующих заболеваниях между болью в спине, болью в спине и шее и тревожными расстройствами. Например, всего 10 из 17 обзоров показали значительно повышенное отношение шансов развития хронической боли у людей с генерализованным тревожным расстройством и агорафобией / паническим расстройством. Таким образом, величина такой связи несколько варьирует между исследованиями и странами, хотя хроническая боль в спине, по-видимому, повышает вероятность сопутствующих тревожных расстройств.

Исследование также показало, что некоторые специфические типы тревожных расстройств сильнее связаны с болью в спине, чем другие. При генерализованных тревожных расстройствах и посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) выше вероятность сопутствующей боли в спине, чем при социальной фобии или паническом расстройстве / агорафобии [28, 30, 32]. Однако исследование показало, что боль в спине чаще встречается у пациентов с расстройствами настроения, чем со специфическими тревожными расстройствами [30].

Депрессия

Зависимость между депрессией и болью в шее, по-видимому, двухсторонняя [33]. Обнаружено, что расстройства настроения, в особенности депрессия,

связаны с хронической болью в шее и инвалидностью [14, 27, 30, 32]. Боль в шее часто описывается у индивидов с депрессией в качестве основного заболевания [13, 29, 34]. Кроме того, в мета-анализе сообщается, что симптомы депрессии связаны с высокой заболеваемостью у пациентов с болью в шее [21]. В статье предполагается, что самыми сильными психосоциальными факторами риска среди респондентов с хронической болью в шее были подавленное настроение [12] и большое депрессивное расстройство [30]. Обзорное исследование в Китае показало, что расстройства настроения чаще встречаются в качестве сопутствующего нарушения при боли в шее, чем другие ментальные расстройства, и что большое депрессивное расстройство является самым распространенным из расстройств настроения [16]. Кроме того, было проведено 7 исследований с удовлетворительным методологическим качеством, изучавших депрессию с помощью шести разных инструментов оценки, и все исследования показали, что у подростков с болью в шее наблюдается больше депрессивных симптомов, чем у бессимптомных подростков [23]. Фактически, депрессивные симптомы могут влиять на центральную обработку боли на уровне спинного мозга, ствола мозга или коры, что может проявляться как отдаленная гипералгезия [17, 35]. Депрессия и боль могут быть факторами риска друг для друга [21]. Несколько исследований показали, что психологический стресс и потенциальные препятствия, вызванные болью, могут вызвать иммунологические изменения, в конечном итоге приводящие к депрессии и тревожности [21]. Исследования также показали, что депрессия опосредует боль и инвалидность [25, 26].

Когнитивные переменные

Когнитивные факторы (настрой, стиль мышления и установки, обусловленные страхом) связаны с усилением боли, например, боли в шее и инвалидности [14, 15, 27]. Осмысленное восприятие боли, например, катастрофизация и субъективное восприятие своего здоровья как плохого, связано с болью и инвалидностью [14], как и установки, обусловленные страхом, и пассивные способы адаптации [14]. Катастрофизация боли, когнитивный фактор, также может способствовать изменению центральной обработки боли на разных уровнях (например, спинного мозга, ствола мозга или коры), что может проявляться как отдаленная гипералгезия [17, 36]. Исследования обнаружили, что у подростков с болью в шее степень катастрофизации выше, чем у подростков без боли в шее [23]. В целом люди с болью в шее склонны к катастрофизации в большей степени, чем люди без боли в шее [31].

Еще один значимый когнитивный фактор — уверенность в своих силах, которая, как было показано, может повлиять на боль в шее [27]. Обнаружено, что низкая уверенность в своей способности справиться с болью связана с большими функциональными нарушениями у пациентов с болью в шее [27], хотя статья Andias и соавт. показала, что данные о различиях в степени уверенности в своих силах между подростками, страдающими и не страдающими от болей в спине, не согласуются [23].

Низкая приспособляемость — еще один психологический фактор, показавший свою связь с более выраженными функциональными нарушениями у пациентов с болями в шее и спине [27].

Проблемы со сном

Связь между качеством сна и болями в шее двусторонняя, так как каждое из состояний может привести к другому [37]. В пяти исследованиях, включая одно долговременное и четыре единовременных, большинство из которых имели удовлетворительное методологическое качество, оценивали качество сна с помощью шести инструментов, при этом обнаружены некоторые доказательства значимой связи между недостаточным качеством и количеством сна и повышением шансов на боль в шее [23]. Таким образом, нормализация сна может быть многообещающим способом снижения чувствительности к боли и повышения способности к модулированию боли [17, 38].

Проведено исследование, дающее основания полагать, что у женщин с низким качеством сна риск появления болей в шее выше, однако данные для мужчин непостоянны. Кроме того, одно высококачественное исследование не показало значимой связи между сном и болью в плечах, таким образом, доказательство более высокого риска слабое или отсутствует [39–41]. Вместе с тем, плохое качество сна может привести к усилению симптомов депрессии у людей с сильными болями в шее [33].

Социальная поддержка

Одиночество — значимый фактор в молодости, и его связь с болями в шее следует изучить подробнее [13]. Обнаружена положительная корреляция между болью в шее и слабой общей социальной поддержкой [27], а также плохой социальной поддержкой на работе [2]. Также описана отрицательная корреляция между жалобами на боль в шее и активным поиском социальной поддержки [42].

Личность

Доказательств, поддерживающих теорию личности, «склонной к боли», нет. Данные о зависимости

между личными особенностями или нарушениями и болью в шее противоречивы [14].

Поведение

Опасные типы поведения, привычка к использованию цифровых устройств и вредные пищевые привычки, такие как нестабильность питания, часто встречаются в молодом возрасте и могут также способствовать развитию боли в шее [13]. Способы преодоления — это типичный образ действий, с помощью которого люди противостоят и борются со стрессовыми ситуациями, в том числе болезнью или болью. Существует три основных типа способов преодоления: ориентированные на задачу, ориентированные на эмоции и ориентированные на избегание [43]. Взаимосвязь между разными стратегиями преодоления и болью оценивалась в нескольких исследованиях [44, 45]. У индивидов со стратегией, ориентированной на избегание, длительность жалоб на боли в шее выше, так как столкнувшись с проблемной ситуацией, они ищут отвлечения, избегают думать о своей проблеме и пытаются улучшить свое самочувствие с помощью курения, алкоголя или расслабления [42]. Помимо этого, у тех, кто реагирует раздражением или гневом, отмечена тенденция к более длительному периоду жалоб на боль в шее [42]. В противоположность этому, зависимость между поиском социальной поддержки и жалобами на боль в шее отрицательная. Фактически, люди с жалобами на проблемы с шеей жалуются на боль в шее в течение более короткого времени, если они делятся своими проблемами с окружающими, получают социальную поддержку и понимание [42].

Факторы, связанные с работой

Согласно обзору, наиболее распространенным фактором риска была работа в неудобных / не меняющихся позах [12]. Длительность работы и учебы, рабочая нагрузка и положение тела при работе — наиболее важные факторы, вносящие вклад в боль в шее [13]. Характеристики рабочего места, такие как субъективные требования к своей работе, несоответствие между усилиями и вознаграждением и степень поддержки сотрудников — значимые факторы риска [12]. К тому же, исследователи обнаружили, что боль в шее связана с недостаточным контролем своей работы, рутинной работой, отсутствием возможности принимать решения, неспособностью влиять на условия работы, низким удовлетворением от работы и высоким напряжением на работе [2]. Кроме того, высокие требования к работе и низкая поддержка сотрудников являются независимыми факторами риска боли в шее; также получены доказательства, что недостаточные полномочия принимать решения являются фактором риска [46].

Имеются некоторые данные, что высокая квалификация оказывает защитный эффект против болей в шее [2]. Однако работа за компьютером считается профессиональным риском развития болей в шее [19]. Предполагается, что несколько факторов играют ключевые роли в развитии болей в шее при работе за компьютером, включая позу, длительность работы за компьютером, психологический стресс, повторяющиеся движения, длительные статические нагрузки и психосоциальные эффекты рабочей среды [19]. Помимо этого, также имеется связь между болью в шее и напряжением глаз независимо от других условий [19].

Нервно-мышечно-скелетные нарушения

Существует ряд заболеваний и нарушений, способствующих боли в шее. Нервно-мышечно-скелетные нарушения затрагивают кости, мышцы и нервы и могут проявляться по-разному. Боль в шее — одна из самых распространенных жалоб пациентов с такими нарушениями, как спондилез шейного отдела, фибромиалгия, шейная радикулопатия и хлыстовая травма (ХТ) [47, 48].

Спондилез шейного отдела — общий термин для описания набора отклонений, включающих прогрессирующие дегенеративные изменения всех компонентов шейного отдела позвоночника и являющихся наиболее распространенной нервно-мышечно-скелетной причиной болей в шее [49]. В целом, известно, что боль в шее или затылке является первым клиническим проявлением дегенеративного спондилеза шейного отдела. К спондилезу шейного отдела могут привести несколько факторов, таких как врожденное сужение позвоночного канала в шейном отделе, остеоартрит шейного отдела, артрит шеи, травма и ношение спинальных дисков. Вероятность развития спондилеза шейного отдела повышается с возрастом, особенно после 40 лет, и в связи с его прогрессирующей природой в конечном итоге поражается более одного межпозвонкового диска [50]. Стратегия лечения зависит от тяжести признаков и симптомов у пациента. В дополнение к обезболивающим препаратам, облегчить боль в шее в результате спондилеза шейного отдела помогают неинвазивные техники (например, физиотерапия и мобилизация / манипуляции с шейным отделом), а также другие препараты. Хирургическое вмешательство также эффективно для предотвращения прогрессирующего неврологического ухудшения [51].

Фибромиалгия характеризуется хронической распространенной костно-мышечной болью и дополнительными симптомами, такими как крайняя усталость, нарушения сна, когнитивная дисфункция

и проблемы настроения. Предыдущие исследования показали, что генетические и эпигенетические факторы играют решающую роль в восприимчивости к болезни. Признаки и симптомы очень разнообразны, однако боль в шее является наиболее распространенной жалобой у пациентов [52, 53].

Радикулопатия шейного отдела — тип нарушения шейного отдела, обусловленного компрессией или раздражением нервных корешков в шейном отделе позвоночника. Компрессия нервных корешков возможна в результате спондилеза, нестабильности, травмы и, редко, опухолей. Клинические проявления радикулопатии разнообразны, однако основными жалобами пациентов с радикулопатией шейного отдела являются боль в шее и плечах. Дифференциальные диагнозы шейной радикулопатии включает боль в сердце, заболевания мышц и скелета, инфекции и злокачественные новообразования [54, 55].

ХТ характеризуются набором симптомов, затрагивающих шею и вызываемых движениями с резким ускорением и торможением. ХТ характеризуется несколькими клиническими нарушениями, включая боль в шее, неспецифическую головную боль, головокружения и боль в височно-нижнечелюстном суставе, которая провоцируется резким растяжением мышц и сухожилий шеи. Распространенность ХТ в мире различается, однако у до 50 % пациентов развивается хроническая боль. Таким образом, у пациентов с ХТ часты боли в суставах шейного отдела позвоночника [56–58].

Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания — хроническая и клинически неоднородная группа заболеваний, развивающихся у индивидов с нарушенным иммунитетом. Аутоиммунные заболевания поражают разные органы и ткани. При некоторых аутоиммунных заболеваниях мишенью иммунной системы становятся мышцы, суставы и нервы, таким образом, при этом также вероятно поражение шейного отдела позвоночника. Наиболее значимыми аутоиммунными заболеваниями являются ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия, рассеянный склероз (РС), анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка (СКВ), миозит и псориатический спондилит.

Ревматоидный артрит — хроническое воспалительное заболевание, поражающее преимущественно кости, периферические суставы и связки, хотя возможно поражение почти любой системы. Припухание периферических суставов — распространенный ранний симптом, а хроническое воспаление шейного отдела позвоночника является вторым по распространенности признаком ревматоидного

артрита и поражает более половины пациентов. Боль в шее — один из самых ранних симптомов, указывающих на поражение шейного отдела позвоночника при ревматоидном артрите. Тем не менее, у пациентов с поражением шейного отдела позвоночника также возможны боли в затылочной области и другие неврологические симптомы. [59, 60].

Ревматическая полимиалгия — относительно распространенное хроническое воспалительное нарушение, часто связанное с гигантоклеточным артериитом и характеризующееся распространенными болями и скованностью области шеи, плеч и бедер. Средний возраст пациентов с ревматической полимиалгией — 70 лет, а в возрасте до 50 лет она редка. По-видимому, возрастная иммунная активация в ответ на провоцирующие факторы окружающей среды может способствовать развитию ревматической полимиалгии [61, 62].

РС считается многоочаговым воспалительным аутоиммунным заболеванием, поражающим центральную нервную систему (ЦНС) и часто приводящим к хронической боли у пациентов. Существует ряд факторов, таких как возраст, пол, длительность болезни, депрессия и утомление, поэтому распространенность боли в шее у больных РС сильно варьирует. Боль в шее при РС обусловлена неподвижностью или симптомом Лермитта, который определяется как кратковременное ощущение «тока» при движениях шеи [63].

Анкилозирующий спондилит — прогрессирующая и инвалидизирующая форма артрита, приводящая, главным образом, к воспалению суставов позвоночника. У таких пациентов также часто встречается боль в спине из-за воспаления шейного отдела. Недавние генетические исследования выявили несколько генов и различные пути, играющие роль в анкилозирующем спондилите. В частности, активация определенных иммунных путей играет решающую роль в патогенезе анкилозирующего спондилита [64].

СКВ — тяжелое аутоиммунное заболевание, поражающее почти все части тела. Следовательно, хроническая боль и усталость — очень распространенные признаки у больных СКВ. Воспаленные мышцы могут быть причиной болей в шее и спине при СКВ [65].

Миозит — редкое хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся глубоким воспалением мышц и прогрессирующей мышечной слабостью. Миозит обычно поражает скелетные мышцы с обеих сторон, в том числе мышцы шеи, плеч, бедер и спины. Миозит встречается в любом возрасте и, сходно с большинством аутоиммунных заболеваний, у женщин его распространенность выше, чем у мужчин [66].

Псориатический артрит — это группа хронических воспалительных заболеваний суставов, развивающихся у некоторых людей с псориазом. Псориатический спондилит — подтип псориатического артрита, поражающий позвоночник и вызывающий боль и скованность в спине и шее [67].

Генетика

Генетическая восприимчивость играет важную роль в развитии комплексных заболеваний. Разгадка вклада генетических факторов в разнообразные отличительные признаки — одна из наибольших трудностей, перед которыми стоит современная медицинская генетика. Идентификация генетических определяющих факторов комплексных заболеваний может дать некоторое понимание патогенеза болезни. Исследования близнецов и полногеномные исследования связей могут помочь получить новые данные о генетической структуре болезней.

Несколько популяционных исследований с участием близнецов подтверждают влияние генетических факторов на боль в шее. В когортных исследованиях близнецов сравнивали уровень совпадения среди однозиготных (ОЗ) и двухзиготных (ДЗ) близнецов. Большее сходство у ОЗ по сравнению с ДЗ показывает сильный вклад генетических факторов в развитие боли в шее [68–73]. Однако роль генетических факторов в развитии боли в шее представляется наиболее важной в раннем подростковом возрасте, тогда как в старшем возрасте их влияние можно считать пренебрежимо малым [68, 72, 74].

Число исследований, в которых предпринимались попытки определить генетические основы болей в шее, очень мало. Полногеномный анализ связей — действенный способ выявления генетических локусов, предрасполагающих к развитию комплексных заболеваний. Недавний полногеномный анализ связей, проведенный с помощью участников биобанка Великобритании, показал три генетических локуса, связанных с болью в шее или плечах, включая межгенную область хромосомы 17 (rs12453010), ген *FOXP2* в хромосоме 7 (rs34291892) и ген *LINC01572* в хромосоме 16 [75]. Однако, насколько нам известно, на данный момент опубликовано только одно исследование с полногеномным анализом связей, и необходимо искать дополнительные доказательства для подтверждения генетических связей между этими локусами и болью в шее.

Пол

Результаты нескольких систематических обзоров показали, что пол является хорошо изученным, но неоднозначным фактором риска боли в шее. В предыдущих исследованиях предполагалось,

что женский пол является значимым фактором риска развития болей в шее [11, 76]. Тем не менее, в противоположность предыдущим статьям, посвященным боли в шее, недавние эпидемиологические исследования не показали значимых половых различий в распространенности, частоте и числе лет, прожитых с инвалидностью, между возрастными группами пациентов с болью в шее [12, 13, 77]. Однако распространенность боли в шее в определенный момент времени у женщин была выше во всех возрастных группах [5]. Эти противоречия также очевидны из статей, в которых сообщается, что женский пол является слабым прогностическим показателем развития боли в шее, так как возраст возникновения также важен и может различаться у мужчин и женщин. По этой причине необходим мета-анализ с учетом возраста, чтобы прояснить неоднозначную связь между полом и болью в шее.

Возраст

Старение — наиболее значимый фактор риска большинства типов хронической боли, поэтому выявление факторов защиты и риска имеет решающее значение для повышения осведомленности об эффективных профилактических мерах и просвещения групп высокого риска [11]. Нормальная анатомия шейного отдела позвоночника изменяется в пожилом возрасте, что может стать причиной болей в шее и долговременной инвалидности. Боль в шее часто встречается у взрослых, хотя может возникнуть в любом возрасте. Согласно исследованию общего бремени болезни 2017 г., распространенность боли в шее в определенный момент достигает пика в среднем возрасте и снижается в последующем. Бремя болезни достигает максимума в возрастных группах 45–49 и 50–54 у мужчин и женщин, соответственно [5].

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом описательном обзоре мы постарались дать самые новые данные об эпидемиологии и тенденциях, связанных с болями в шее, и факторах риска, чтобы подчеркнуть пробелы в наших знаниях и стимулировать фокус дальнейших исследований, а также помочь практикующим врачам и тем, кто определяет политику здравоохранения, в профилактике и контроле этого нарушения. Наш описательный обзор показал, что общая эпидемиология болей в шее значительно не изменилась за последние 30 лет. Мы также обнаружили, что как биологические, так и психологические факторы, такие как возраст, генетика, скелетно-мышечные нарушения в анамнезе, стресс, тревожность и депрессия, могут способствовать боли в шее. Однако влияние некоторых других факторов,

таких как расстройства личности и пол, требуют более глубокого изучения.

Попытки идентифицировать потенциальные факторы риска боли в шее ведутся на протяжении десятилетий. Влияние психологических и биологических факторов разных типов описано ранее [14], однако размер выборки часто маленький [9, 76]. Кроме того, число первичных исследований, проведенных в разных частях мира, низко, что может быть причиной ограничений источников данных, которые используются для оценки бремени болезни применительно к болям в шее в разных регионах [78]. В этой статье факторы риска разделены на две основные категории, психологические и биологические. Однако существуют и другие способы классификации факторов риска, например, по уровню связи и превентивному потенциалу. Например, факторы риска можно разделить на имеющие высокую корреляцию и сложно поддающиеся или не поддающиеся профилактике, факторы риска с сильной корреляцией, которые возможно предотвратить, и факторы с низкой корреляцией с болью в шее. Кроме того, как упоминалось ранее, несколько факторов (например, нарушения сна и депрессия) имеют двухстороннюю связь с болью в шее.

Факторы риска боли в шее можно подразделить на три категории: физические, психологические и индивидуальные. В обзоре Kim и соавт. обнаружено, что большинство факторов риска боли в шее связаны с психосоциальными, а не физическими характеристиками [12]. Боль в шее также связана со многими другими сопутствующими нарушениями, такими как головные боли, головокружение, тревожность и депрессия [29]. Тем не менее, в исследованиях, изучающих связь боли в шее с психологическими факторами, имеются некоторые несоответствия.

Существует также несколько факторов риска, таких как депрессия и профессиональные факторы, не только имеющие сильную связь с болью в шее, но и предотвратимые. Мышечно-скелетные нарушения — наиболее распространенные нарушения, при которых реабилитация может принести пользу (1,71 млрд людей (95 % ДИ: 1,68–1,80)) [79]. Помимо этого, боль в шее — второе по частоте мышечно-скелетное нарушение с большей распространенностью и числом новых случаев среди женщин [5, 79]. Кроме того, в 2016 г. боли в поясничной области и шее стали третьей по распространенности причиной увеличения числа лет жизни, прожитых с инвалидностью, у обоих полов (87 млн (61–114)) [80]. Таким образом, важно найти экономически эффективный способ диагностики и стратегию лечения [81]. К тому же, улучшение выявления и регистрации болезненных состояний, таких как боль в шее, могло бы внести

большой вклад в улучшение здоровья за счет надежных оценок бремени болезни и, таким образом, правильного распределения ресурсов и внедрения программ профилактики и лечения [78].

Как упоминалось ранее, факторы, связанные с работой (например, нагрузка на работе, работа за компьютером и длительность обучения), являются факторами риска развития боли в шее. Тем не менее, риск болей в шее существует также у детей и подростков. Перекрестное исследование с участием 207 детей и подростков с неспецифической болью в шее показало, что сильное сгибание шеи во время учебы, сидения, просмотра телевизора и использования смартфонов (или других ручных устройств) связано с болью в шее [82]. Кроме того, в статье Scarabottolo и соавт. обнаружено, что отсутствие физической активности у подростков связано с повышением риска боли в шее (отношение шансов (ОШ)) = 1,49 (1,06–2,10)) [83]. Использование мобильного телефона более 10 ч в неделю значительно повышало шансы на развитие боли в шее у учащихся в возрасте 10–17 лет (ОШ = 2,48; 95 % ДИ: 1,29–4,75) [84].

В настоящее время получены данные крупного эпидемиологического исследования, говорящие о связи между ментальными нарушениями и хронической болью. Психологические нарушения и боль, сопутствующие друг другу, имеют значение для исхода боли и, возможно, также психологических нарушений. Зависимость между психологическими нарушениями и хронической болью, в случае одновременного возникновения, часто комплексная, а интерпретация и лечение сложны. Хотя зависимость между хронической болью и психиатрическими нарушениями установлена, зависимость между тяжестью боли и расстройствами настроения или тревожностью менее четкая [32]. Кроме того, исследования в разных культурах и социально-экономических ситуациях показали, что люди с хронической болью в шее чаще страдают от психологических нарушений (например, расстройств настроения, тревожности и злоупотребления алкоголем) по сравнению с людьми без болей в шее [30].

Наиболее заметным ограничением этого исследования является использование описательного подхода вместо систематического обзора и мета-анализа, поэтому сложно сделать точные выводы. К тому же, мы исследовали только биологические и физиологические факторы риска, хотя существуют и другие потенциальные факторы риска, такие как травмы шеи в анамнезе, количество детей, боль в поясничной области в анамнезе и плохое здоровье по самооценке [30, 85]. Кроме того, мы признаем, что некоторые из тем, рассматривающихся в разделе биологических факторов риска, могут быть



Рис. 6. Краткая диаграмма биологических и психологических факторов риска боли в шее.

не совсем сбалансированы. Несмотря на эти ограничения, данный подробный обзор подчеркнул важные пробелы в наших знаниях и области, требующие дальнейшего исследования. Будущие исследования следует провести в форме систематических обзоров, с мета-анализом или без, и посвятить специфическим биологическим (таким как пол) и психологическим (таким как тип личности) факторам риска, особенно при непоследовательных данных, чтобы прояснить, существует ли связь.

ВЫВОДЫ

Боль в шее широко распространена в мире, хотя бремя болезни значительно не изменилось за период 1990–2019. Недавняя литература показала, что психологические факторы (например, стресс, некоторые когнитивные факторы и проблемы со сном) и индивидуальные / биологические факторы (например, имеющиеся нервно-мышечные или аутоиммунные нарушения, старение, генетические факторы) способствуют развитию боли в шее (рис. 6). Зависимость между типами личности, полом и риском боли в шее пока неясна, поэтому необходимы дальнейшие исследования связи между болью в шее и полом, личностью и несколькими другими психологическими факторами.

Литература

1. Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(2):284–99.
2. Ariens GA, van Mechelen W, Bongers PM, Bouter LM, van der Wal G. Psychosocial risk factors for neck pain: a systematic review. *Am J Ind Med.* 2001;39(2):180–93.
3. Dieleman JL, Cao J, Chapin A, Chen C, Li Z, Liu A, et al. US health care spending by payer and health condition, 1996–2016. *JAMA.* 2020;323(9):863–84.
4. Lezin N, Watkins-Castillo S. The impact of musculoskeletal disorders on Americans-opportunities for action. *Burden Musculoskelet Dis US Prev Soc Econ Cost.* 2016;3.
5. Safiri S, Kolahi A-A, Hoy D, Buchbinder R, Mansournia MA, Bettampadi D, et al. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990–2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ.* 2020;368.
6. Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Turner JA, Friedly JL, Rundell SD, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In: *Noninvasive nonpharmacological treatment for chronic pain: a systematic review update.* Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020.
7. Li Y, Li S, Jiang J, Yuan S. Effects of yoga on patients with chronic nonspecific neck pain: a PRISMA systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(8):e14649.
8. Corvillo I, Armijo F, Álvarez-Badillo A, Armijo O, Varela E, Maraver F. Efficacy of aquatic therapy for neck pain: a systematic review. *Int J Biometeorol.* 2020;64(6):915–25.
9. Genebra CVDS, Maciel NM, Bento TPF, Simeão SFAP, Vitta AD. Prevalence and factors associated with neck pain: a population-based study. *Braz J Phys Ther.* 2017;21(4):274–80.
10. Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, Holm LW, Cassidy JD, Guzman J, et al. The burden and determinants of neck pain in the general population. *Eur Spine J.* 2008;17(1):39–51.
11. McLean SM, May S, Klaber-Moffett J, Sharp DM, Gardiner E. Risk factors for the onset of non-specific neck pain: a systematic review. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(7):565–72.
12. Kim R, Wiest C, Clark K, Cook C, Horn M. Identifying risk factors for first-episode neck pain: a systematic review. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018;33:77–83.
13. Jahre H, Grotle M, Smedbråten K, Dunn KM, Øiestad BE. Risk factors for non-specific neck pain in young adults. A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):1–12.
14. Linton SJ. A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine.* 2000;25(9):1148–56.
15. Martínez-Calderon J, Flores-Cortes M, Morales-Asencio JM, Luque-Suarez A. Which psychological factors are involved in the onset and/or persistence of musculoskeletal pain? An umbrella review of systematic reviews and Meta-analyses of prospective cohort studies. *Clin J Pain.* 2020;36(8):626–37.
16. Xu Y, Wang Y, Chen J, He Y, Zeng Q, Huang Y, et al. The comorbidity of mental and physical disorders with self-reported chronic back or neck pain: results from the China mental health survey. *J Affect Disord.* 2020;260:334–41.
17. Xie Y, Jun D, Thomas L, Coombes B, Johnston V. Comparing central pain processing in individuals with non-traumatic neck pain and healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2020;21(11-12):1101–24.

18. Ortego G, Villafañe JH, Doménech-García V, Berjano P, Bertozzi L, Herrero P. Is there a relationship between psychological stress or anxiety and chronic nonspecific neck-arm pain in adults? A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2016;90:70–81.
19. Mørk R, Falkenberg HK, Fostervold KI, Thorud H-MS. Discomfort glare and psychological stress during computer work: subjective responses and associations between neck pain and trapezius muscle blood flow. *Int Arch Occup Environ Health.* 2020;93(1):29–42.
20. Baur H, Grebner S, Blasimann A, Hirschmüller A, Kubosch EJ, Elfering A. Work–family conflict and neck and back pain in surgical nurses. *Int J Occup Saf Ergon.* 2018;24(1):35–40.
21. Liu F, Fang T, Zhou F, Zhao M, Chen M, You J, et al. Association of depression/anxiety symptoms with neck pain: a systematic review and meta-analysis of literature in China. *Pain Res Manag.* 2018;2018:3259431.
22. Grimby-Ekman A, Andersson EM, Hagberg M. Analyzing musculoskeletal neck pain, measured as present pain and periods of pain, with three different regression models: a cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10(1):73.
23. Andias R, Silva AG. Psychosocial variables and sleep associated with neck pain in adolescents: a systematic review. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2020;40(2):168–91.
24. Jennings EM, Okine BN, Roche M, Finn DP. Stress-induced hyperalgesia. *Prog Neurobiol.* 2014;121:1–18.
25. Lee H, Hübscher M, Moseley GL, Kamper SJ, Traeger AC, Mansell G, et al. How does pain lead to disability? A systematic review and metaanalysis of mediation studies in people with back and neck pain. *Pain.* 2015;156(6):988–97.
26. Hall AM, Kamper SJ, Maher CG, Latimer J, Ferreira ML, Nicholas MK. Symptoms of depression and stress mediate the effect of pain on disability. *Pain.* 2011;152(5):1044–51.
27. Ahmed SA, Shantharam G, Ertorai AE, Hartnett DA, Goodman A, Daniels AH. The effect of psychosocial measures of resilience and self-efficacy in patients with neck and lower back pain. *Spine J.* 2019;19(2):232–7.
28. Gureje O. Comorbidity of pain and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10(4):318–22.
29. Bobos P, MacDermid J, Nazari G, Furtado R. Psychometric properties of the global rating of change scales in patients with neck disorders: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open.* 2019;9(11):e033909.
30. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Lee S, Posada-Villa J, Kovess V, Angermeyer MC, et al. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the world mental health surveys. *Pain.* 2007;129(3):332–42.
31. Sá S, Silva AG. Repositioning error, pressure pain threshold, catastrophizing and anxiety in adolescents with chronic idiopathic neck pain. *Musculoskelet Sci Pract.* 2017;30:18–24.
32. Kayhan F, Albayrak Gezer I, Kayhan A, Kitiş S, Gölen M. Mood and anxiety disorders in patients with chronic low back and neck pain caused by disc herniation. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2016;20(1):19–23.
33. Juan W, Rui L, Wei-Wen Z. Chronic neck pain and depression: the mediating role of sleep quality and exercise. *Psychol Health Med.* 2020;25(8):1029–35.
34. Prins Y, Crous L, Louw Q. A systematic review of posture and psychosocial factors as contributors to upper quadrant musculoskeletal pain in children and adolescents. *Physiother Theory Pract.* 2008;24(4):221–42.
35. Garrigós-Pedron M, La Touche R, Navarro-Desentre P, Gracia-Naya M, Segura-Ortí E. Widespread mechanical pain hypersensitivity in patients with chronic migraine and temporomandibular disorders: relationship and correlation between psychological and sensorimotor variables. *Acta Odontol Scand.* 2019;77(3):224–31.
36. Mason KJ, O'Neill TW, Lunt M, Jones AK, McBeth J. Psychosocial factors partially mediate the relationship between mechanical hyperalgesia and self-reported pain. *Scand J Pain.* 2018;18(1):59–69.
37. Peterson G, Pihlström N. Factors associated with neck and shoulder pain: a cross-sectional study among 16,000 adults in five county councils in Sweden. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):872.
38. Nijs J, Loggia ML, Polli A, Moens M, Huysmans E, Goudman L, et al. Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients? *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(8):817–26.
39. Andreucci M, Campbell P, Dunn KM. Are sleep problems a risk factor for the onset of musculoskeletal pain in children and adolescents? A systematic review. *Sleep.* 2017;40(7):1–11.
40. Auvinen JP, Tammelin TH, Taimela SP, Zitting PJ, Järvelin M-R, Taanila AM, et al. Is insufficient quantity and quality of sleep a risk factor for neck, shoulder and low back pain? A longitudinal study among adolescents. *Eur Spine J.* 2010;19(4):641–9.
41. Ståhl M, Kautiainen H, El-Metwally A, Häkkinen A, Ylinen J, Salminen JJ, et al. Non-specific neck pain in schoolchildren: prognosis and risk factors for occurrence and persistence. A 4-year follow-up study. *PAIN®.* 2008;137(2):316–22.
42. Buitenhuis J, Spanjer J, Fidler V. Recovery from acute whiplash: the role of coping styles. *Spine.* 2003;28(9):896–901.
43. Esteve R, Ramírez-Maestre C, López-Martínez AE. Adjustment to chronic pain: the role of pain acceptance, coping strategies, and pain-related cognitions. *Ann Behav Med.* 2007;33(2):179–88.
44. Wachholtz AB, Pearce MJ, Koenig H. Exploring the relationship between spirituality, coping, and pain. *J Behav Med.* 2007;30(4):311–8.
45. Murugan S, Saravanan P, Avaiya D, Bawa I, Shah C, Vaghasiya E. Prevalence and Risk Factors for Musculoskeletal Pain and Coping Strategies in School Teachers. *J Ecophysiol Occup Health.* 2021;2021:6.
46. Ariens GA, Bongers PM, Hoogendoorn WE, Houtman IL, van der Wal G, van Mechelen W. High quantitative job demands and low coworker support as risk factors for neck pain: results of a prospective cohort study. *Spine.* 2001;26(17):1896–901.
47. Haldeman S, Carroll L, Cassidy JD. Findings from the bone and joint decade 2000 to 2010 task force on neck pain and its associated disorders. *J Occup Environ Med.* 2010;52(4):424–7.
48. Moradi-Lakeh M, Forouzanfar MH, Vollset SE, El Bcheraoui C, Daoud F, Afshin A, et al. Burden of musculoskeletal disorders in the eastern Mediterranean region, 1990–2013: findings from the global burden of disease study 2013. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1365–73.
49. Kuo DT, Tadi P. Cervical Spondylosis. [Updated 2021 Sep 29]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551557/.*
50. Jiang S-D, Jiang L-S, Dai L-Y. Degenerative cervical spondylolisthesis: a systematic review. *Int Orthop.* 2011;35(6):869–75.
51. Lebl DR, Bono CM. Update on the diagnosis and management of cervical spondylotic myelopathy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015;23(11):648–60.
52. Björkengren K, Wallander M-A, Johansson S, Svärdsudd K. General symptom reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. *BMC Public Health.* 2009;9(1):402.
53. D'Agneili S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, et al. Fibromyalgia: genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain.* 2019;15:1744806918819944.
54. Corey DL, Comeau D. Cervical radiculopathy. *Med Clin.* 2014;98(4):791–9.
55. Woods BI, Hlilibrand AS. Cervical radiculopathy. *J Spinal Disord Tech.* 2015;28(5):E251–9.
56. McClune T, Burton AK, Waddell G. Whiplash associated disorders: a review of the literature to guide patient information and advice. *Emerg Med J.* 2002;19(6):499–506.
57. Pastakia K, Kumar S. Acute whiplash associated disorders (WAD). *Open Access Emerg Med.* 2011;3:29.
58. Poorbaugh K, Brismée JM, Phelps V, Sizer PS Jr. Late whiplash syndrome: a clinical science approach to evidence-based diagnosis and management. *Pain Pract.* 2008;8(1):65–89.
59. Gillick JL, Wainwright J, Das K. Rheumatoid arthritis and the cervical spine: a review on the role of surgery. *Int J Rheumatol.* 2015;2015:252456.
60. Mańczak M, Gaśik R. Cervical spine instability in the course of rheumatoid arthritis—imaging methods. *Reumatologia.* 2017;55(4):201.
61. González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *Lancet.* 2017;390(10103):1700–12.
62. Guggino G, Ferrante A, Macaluso F, Triolo G, Ciccio F. Pathogenesis of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo.* 2018;70(1):10–7.
63. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Late whiplash syndrome: a clinical science approach to evidence-based diagnosis and management. *PAIN®.* 2008;137(1):96–111.
64. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis—recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(6):359.
65. Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):391–402.
66. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune myopathies: updates on evaluation and treatment. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):976–94.
67. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(4):300–17.
68. Fejer R, Hartvigsen J, Kyvik KO. Heritability of neck pain: a populationbased study of 33 794 Danish twins. *Rheumatology.* 2006;45(5):589–94.
69. Hartvigsen J, Nielsen J, Kyvik KO, Fejer R, Vach W, Iachine I, et al. Heritability of spinal pain and consequences of spinal pain: a comprehensive genetic epidemiologic analysis using a population-based sample of 15,328 twins ages 20–71 years. *Arthritis Care Res.* 2009;61(10):1343–51.
70. MacGregor AJ, Andrew T, Sambrook PN, Spector TD. Structural, psychological, and genetic influences on low back and neck pain: a study of adult female twins. *Arthritis Care Res.* 2004;51(2):160–7.
71. Nyman T, Mulder M, Iliadou A, Svartengren M, Wiktorin C. High heritability for concurrent low back and neck-shoulder pain: a study of twins. *Spine.* 2011;36(22):E1469–76.
72. Ståhl MK, El-Metwally AA, Mikkelsson MK, Salminen JJ, Pulkkinen LR, Rose RJ, et al. Genetic and environmental influences on non-specific neck pain in early adolescence: a classical twin study. *Eur J Pain.* 2013;17(6):791–8.
73. Wang G, Cao Y, Wu T, Duan C, Wu J, Hu J, et al. Genetic factors of cervical spondylotic myelopathy: a systemic review. *J Clin Neurosci.* 2017;44:89–94.
74. Hartvigsen J, Pedersen HC, Frederiksen H, Christensen K. Small effect of genetic factors on neck pain in old age: a study of 2,108 Danish twins 70 years of age and older. *Spine.* 2005;30(2):206–8.
75. Meng W, Chan BW, Harris C, Freidin MB, Hebert HL, Adams MJ, et al. A genome-wide association study finds genetic variants associated with neck or shoulder pain in UK biobank. *Hum Mol Genet.* 2020;29(8):1396–404.
76. Côté P, Cassidy JD, Carroll LJ, Kristman V. The annual incidence and course of neck pain in the general population: a population-based cohort study. *Pain.* 2004;112(3):267–73.
77. Jun D, Zoe M, Johnston V, O'Leary S. Physical risk factors for developing non-specific neck pain in office workers: a systematic review and metaanalysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2017;90(5):373–410.
78. Blyth FM, Huckel Schneider C. Global burden of pain and global pain policy—creating a purposeful body of evidence. *PAIN.* 2018;159(11):S43–8.
79. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the global burden of disease study 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet.* 2020;396(10267):2006–17.
80. DALYs GBD, Collaborators H. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1260–344.
81. Miyamoto GC, Lin CC, Cabral CMN, van Dongen JM, van Tulder MW. Cost-effectiveness of exercise therapy in the treatment of non-specific neck pain and low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2019;53(3):172–81.
82. Fares J, Fares MY, Fares Y. Musculoskeletal neck pain in children and adolescents: risk factors and complications. *Surg Neurol Int.* 2017;8:72.
83. Scarabottolo CC, Pinto RZ, Oliveira CB, Zanuto EF, Cardoso JR, Christofaro DGD. Back and neck pain prevalence and their association with physical inactivity domains in adolescents. *Eur Spine J.* 2017;26(9):2274–80.
84. Minghelli B. Musculoskeletal spine pain in adolescents: epidemiology of non-specific neck and low back pain and risk factors. *J Orthop Sci.* 2020;25(5):776–80.
85. Croft PR, Lewis M, Papageorgiou AC, Thomas E, Jayson MW, Macfarlane GJ, et al. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain.* 2001;93(3):317–25.

Связь между сном и болью: новые данные и дальнейшие действия

Реферативный перевод

Источник: J Pain. 2013 December; 14(12): 1539–1552. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007

Patrick H. Finan¹, Burel R. Goodin² и Michael T. Smith¹

¹Кафедра психиатрии и наук о поведении, медицинская школа Университета Джона Хопкинса

²Кафедра физиологии и анестезиологии, Университет Алабамы-Бирмингем

Резюме

Получено много доказательств связи между нарушениями сна и болью. Однако остается много вопросов о направлении причинно-следственной связи, а также возможных механизмах такой связи. Преобладающая точка зрения — в целом такая зависимость двухсторонняя. В настоящем обзоре критически оцениваются недавние публикации проспективных и экспериментальных исследований (с 2005 г. по настоящее время), чтобы собрать обновленные данные на тему направленности и механизмов связи между сном и болью. Ключевая тенденция из популяционных продольных исследований — то, что нарушения сна позволяют прогнозировать возникновение и усиление имеющейся хронической боли. Продольные микро-исследования с глубокими субъективными и объективными оценками боли и сна поддерживают представление о том, что нарушения сна являются более сильным и достоверным прогностическим показателем боли, чем боль для нарушений сна. Недавние экспериментальные исследования дают основания полагать, что нарушение сна может нарушить ключевые процессы, способствующие развитию и сохранению хронической боли, включая эндогенное подавление боли и боль в суставах. Обсуждается несколько биопсихосоциальных мишеней для будущих исследований механизмов боли и сна, включая дофаминовую и опиоидную системы, положительные и отрицательные эмоции и социально-демографические факторы.

Перспектива — в этом критическом обзоре рассматриваются недавние проспективные и экспериментальные исследования (с 2005 г. по настоящее время), посвященные связи между сном и болью, в попытке установить тенденции, указывающие на направленность связи и потенциальные механизмы. Обновление данных литературы необходимо, чтобы задать направление для будущей клинической разработки и обновления методов лечения хронических нарушений сна и хронической боли.

ВВЕДЕНИЕ

Боль — физиологический и эмоциональный сигнал телесного повреждения, сильно влияющий на поведение. Сон — это побуждение, регулируемое поведением, в широком смысле служащее для поддержания гомеостаза и оптимизации функций различных физиологических систем. И сон, и боль необходимы людям для выживания; однако, хронические нарушения в системах, регулирующих боль и сон, могут иметь широкие отрицательные последствия для здоровья и благополучия. 67–88 % нарушений, сопровождающихся хронической болью, связаны с нарушениями сна [70, 103], и не менее 50 % людей с бессонницей — наиболее часто диагностируемым нарушением сна — страдает от хронической

боли [117]. При большинстве медицинских вмешательств появление боли как побочного эффекта совпадает с появлением нарушений сна, и наоборот [20]. Кроме того, и хроническая боль, и нарушения сна связаны с рядом общих физиологических и ментальных сопутствующих нарушений, например, ожирение [45], диабет 2 типа [18, 50] и депрессия [34, 127].

На фоне этих появляющихся данных в поддержку связи между сном и болью без ответа остаются два фундаментальных вопроса: 1) Связь между болью и сном взаимная или односторонняя? и 2) Какие механизмы ответственны за связь между сном и болью? Масштабы исследований связи сна и боли огромны, поэтому нам приходится сузить охват настоящего обзора. В предыдущих обзорах на эту тему

рассматривались доказательства из проспективных [103] и экспериментальных [54] исследований, чтобы установить, является ли связь между сном и болью двухсторонней, или ее лучше описать с помощью односторонних моделей. Развивающееся устойчивое представление, поддерживаемое этими обзорами, заключается в том, что боль и сон имеют двухстороннюю связь, и что острое экспериментальное нарушение сна повышает чувствительность к боли. Однако ранние данные, на основании которых были сделаны эти обзоры, были ограничены непостоянством методологии между относительно малым числом исследований, и более новые данные говорят о необходимости более сложного и структурированного анализа. Так как методы проспективных и экспериментальных исследований усовершенствовались за последние годы, мы решили сделать обновленный обзор проспективных и экспериментальных исследований, проведенных за последнее десятилетие, чтобы прояснить, что нам в настоящее время известно по вопросу взаимной / односторонней зависимости. Кроме того, мы обсудили несколько многообещающих целей для будущих исследований возможных механизмов, лежащих в основе связи между сном и болью. Мы не рассмотрели весь список возможных механизмов, однако сосредоточились на трех возможных механизмах (аффективные системы, системы нейромедиаторов мозга и социально-демографические факторы), которым уделялось значительное внимание в отдельных областях исследований сна и боли, но меньшее внимание как к механизмам взаимодействия между сном и болью. Литература о результатах фармакологического [6] и когнитивно-поведенческого [116] лечения рассматривается в других источниках. Следовательно, мы не будем рассматривать такие исследования и предлагаем читателям обратиться к данным публикациям.

МЕТОДЫ

Smith и Haythornthwaite [103] обсудили продольные исследования, опубликованные до 2004 г. включительно. Таким образом, мы искали в базах данных PubMed и Google Scholar продольные исследования, опубликованные с 2005 г. по настоящее время, по следующим поисковым терминам, отдельно или в сочетании: «боль», «хроническая боль», «сон», «бессонница», «продольное», «проспективное» и «ежедневный дневник». Lautenbacher и соавт. [54] обсуждали экспериментальные исследования, опубликованные до 2006 г. включительно.

Мы ограничили свой поиск в базах данных PubMed и Google Scholar периодом с 2006 г. по настоящее время и использовали следующие поисковые

термины, отдельно или в сочетании: «боль», «болевая чувствительность», «гипералгезия», «количественное исследование чувствительности», «лишение сна», «полное лишение сна», «частичное лишение сна», «фрагментация сна» и «экспериментальный».

Кроме поиска в этих базах данных, мы искали дополнительные статьи, не найденные при исходном поиске, в списках литературы к соответствующим исследованиям. В этот обзор включены все найденные проспективные и экспериментальные исследования лишения сна. Кроме того, любые дополнительные статьи, включенные в обобщенный обзор проспективных и экспериментальных исследований, были выбраны по их актуальности, по нашему суждению, для ответа на вопросы о направлении и механизмах связи сна и боли. Мы не включали и не исключали статьи на основании статистической значимости (или ее отсутствия) результатов.

Сначала мы рассмотрели ключевые данные из исследований, найденных во время поиска. В последующем мы задали несколько направлений для будущих исследований, организовав их под двумя общими заголовками: 1) Биологические и поведенческие механизмы связи между сном и болью и 2) Социально-демографические регуляторы связи сна и боли. Хотя эти категории никоим образом не ограничивают потенциальный вклад будущих исследований в улучшение нашего понимания сна и боли, мы выбрали их, так как они представляют собой значительные пробелы в текущей базе знаний, и их можно относительно легко включить в существующие программы исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Однонаправленное или взаимное влияние?

Обзор предыдущей работы. Ранние данные продольных исследований, рассмотренные в работе Smith и Haythornthwaite (2), дают основания предполагать взаимное влияние между сном и болью. В этом обзоре однонаправленное влияние боль→сон наблюдалось в 5/6 применимых продольных исследований [1, 21, 73, 93, 94], а данные в пользу влияния сон→боль — в 4/6 применимых исследований [1, 21, 93, 112] с участием пациентов с фибромиалгией, ревматоидным артритом (РА), ожогами и челюстно-лицевой болью. С того времени литература стала более зрелой в нескольких ключевых аспектах, что позволяет сделать более достоверные заключения. В первую очередь, проведено вдвое больше проспективных исследований (табл. 1), в том числе на ряде новых клинических выборок, включая пациентов с головными болями напряжения, мигренью, первичной бессонницей, первичной депрессией и детей с хронической болью. Во-вторых, сейчас имеется больший

набор различных продольных (меньше временных точек с большими промежутками между ними) и микро-продольных (много временных точек, расположенных ближе друг к другу) исследований, позволяющих провести более структурированный анализ временной связи сна и боли. В-третьих, в нескольких исследованиях оценивались вновь возникшие жалобы на боль и/или нарушения сна, предсказанные по предшествующим симптомам. В-четвертых, на данный момент проведено несколько очень крупных эпидемиологических исследований, из которых можно вывести более прочные заключения на популяционном уровне.

Мы в широком смысле классифицировали недавние проспективные исследования на те, в которых оценивалась только однонаправленная связь сон→боль, и те, в которых оценивалась двунаправленная связь. Мы не нашли каких-либо недавних проспективных исследований, оценивавших исключительно однонаправленный эффект боль→сон.

Недавние проспективные исследования, в которых оценивалось однонаправленное влияние нарушений сна на боль в последующем (2005–2012). Три крупных продольных исследования показали, что усиленные симптомы бессонницы повышают риск усугубления имеющейся головной боли и развития новых головных болей при долговременном наблюдении в течение 1–12 лет [10, 62, 77]. В частности, у датчан с нечастыми эпизодическими головными болями напряжения была выше вероятность развития хронических головных болей напряжения через 12 лет наблюдения, если в исходный момент присутствовали симптомы бессонницы [62]. Однако симптомы бессонницы не позволяли прогнозировать мигрень в этой выборке. В противоположность этому, симптомы бессонницы в выборке норвежского популяционного исследования без головной боли позволяли прогнозировать появление головных болей напряжения и мигрени на протяжении 11-летнего периода наблюдения [77]. В выборке без головных болей британского популяционного исследования отмечена значительно большая вероятность появления головных болей (диагностический тип не указан) на протяжении 1-годового периода наблюдения при наличии симптомов бессонницы в исходный момент [10]. В том же исследовании у индивидов с головными болями вероятность ремиссии через 1 год была выше при отсутствии симптомов бессонницы в исходный момент [10].

Крупное популяционное исследование среди норвежских женщин показало, что у женщин с частыми «проблемами со сном», которые определялись как сложность засыпания или наличие расстрой-

ства сна, значительно выше риск развития фибромиалгии через 10 лет [71]. По оценкам авторов, 2/3 случаев развившейся фибромиалгии в их выборке объяснялись проблемами сна [71]. Эти результаты подкрепляются данными отдельного популяционного исследования, показавшего, что симптомы бессонницы в исходный момент значительно повышают риск развития хронической костно-мышечной боли (как распространенной, так и локальной) на протяжении 17-летнего наблюдения [74]. Также показано, что качество сна является прогностическим показателем разрешения симптомов хронической распространенной боли в течение 15 месяцев [17].

В дополнение к продольным исследованиям, недавние микро-продольные исследования показали, что нарушение сна позволяет линейно прогнозировать боль на следующий день у пациентов с депрессией [16] и у пожилых людей [24], а также аффективные реакции на боль у пациентов с РА и фибромиалгией на следующий день [43].

Все эти проспективные исследования показывают, что нарушения сна повышают риск новых случаев хронической боли у тех, кто не страдает от боли, ухудшают долговременный прогноз при существующих головных болях и хронической костно-мышечной боли и влияют на ежедневные колебания клинической боли. Кроме того, хороший сон, по-видимому, улучшает долговременный прогноз для людей с головными болями напряжения, мигренью и хронической костно-мышечной болью.

Недавние проспективные исследования, посвященные двухсторонней зависимости между сном и болью (2005–2012)

Доказательства, что нарушения сна предшествуют боли: среди исследований, изучавших двухсторонние связи, отмечена тенденция, дающая основания полагать, что нарушения сна могут быть более сильным прогностическим показателем боли, чем боль от нарушений сна. 1-годовое продольное когортное исследование с участием пациентов с фибромиалгией показало с помощью моделирования структурными уравнениями, что нарушения сна предшествуют усилению боли, тогда как значимой связи между болью в момент времени 1 и нарушениями сна 1 год спустя не обнаружено [8]. Моделирование панельных данных на основе перекрестных данных с использованием оценок тяжести бессонницы и боли при нарушении височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) раз в 2 недели показали сходный эффект [88]. В течение 3 месяцев измерений (6 оценок раз в 2 недели) колебания степени бессонницы в течение месяца позволяли прогнозировать изменения оценок боли в последующий месяц, тогда как коле-

бания боли не являлись прогностическим показателем будущих изменений тяжести бессонницы. Среди населения в целом отмечена взаимная зависимость между сном и болью день ото дня с запаздыванием эффекта [29]. Однако, величина эффекта была больше в направлении сон→боль, чем в противоположном, таким образом, ухудшение сна в определенный день позволяло прогнозировать усиление боли в последующий день [29].

Доказательства, что нарушение сна предшествует боли, также было представлено в 3 последующих исследованиях с ежедневными оценками сна и боли. В одном исследовании с участием подростков с различными жалобами на хроническую боль, включая головную боль, боль в животе, спине, другую костно-мышечную боль, ежедневные оценки с помощью актиграфии показали значимые связи между общим временем сна и пробуждения после засыпания и жалобами на боль на следующий день [59]. Боль не позволяла проспективно прогнозировать какие-либо показатели сна. В другом исследовании подростков с ювенильным полиартритом ежедневное плохое качество сна по самостоятельной оценке было прогностическим показателем боли в течение дня, однако обратная зависимость была незначимой [12]. Сходные эффекты наблюдались у взрослых пациентов клиники, специализирующейся на боли, с разнообразной этиологией хронической боли и сопутствующей бессонницей [115]. В этом исследовании качество сна по самостоятельной оценке и эффективность сна, измеренная с помощью актиграфии, позволяли достоверно прогнозировать боль на следующий день. В противоположность этому, боль исключили из окончательных моделей прогнозирования параметров сна в связи с относительно слабой прогностической значимостью по сравнению с когнитивными переменными.

Следует отметить, что, в дополнение к этим проспективным исследованиям, было проведено крупное перекрестное когортное исследование с участием онкологических пациентов, в котором использовалось моделирование структурными уравнениями для установления направленности связи между сном и болью [111]. В серии анализов связей между депрессией, усталостью, сном и болью модель структурных уравнений с наилучшим соответствием включала путь, по которому сон позволял прогнозировать боль; включение обратного пути — боль как прогностический показатель сна — дало модель с худшим соответствием, которую исключили из окончательного анализа. Эти результаты дают основания полагать, что влияние сна на симптомы боли у онкологических пациентов может быть сильнее, чем влияние боли на симптомы сна.

Доказательства двунаправленной связи: другие недавние продольные исследования дали результаты, согласующиеся с двунаправленной зависимостью между сном и болью. Крупное продольное исследование с участием пациентов с острой травмой мозга с помощью смешанного линейного моделирования показало, что острые симптомы бессонницы при выписке из больницы были прогностическим показателем худшего восстановления и более выраженной боли на протяжении 2-летнего наблюдения [105]. Также наблюдалась обратная зависимость: тяжесть боли при выписке позволяла прогнозировать тяжесть бессонницы на протяжении 2-летнего последующего наблюдения. Двухсторонняя зависимость между хронической болью и хроническими симптомами бессонницы наблюдалась в течение 1 года в популяционном исследовании с участием взрослых шведов [47]. Однако бессонница в исходный момент не являлась значимым прогностическим показателем новых случаев боли в период последующего наблюдения после поправки на возраст, пол и симптомы депрессии. В суточном временном масштабе в выборке женщин с фибромиалгией наблюдалась двухсторонняя связь между болью и нарушениями сна [76]. В этом исследовании многоуровневое моделирование показало, что плохое субъективное качество сна по самостоятельной оценке было прогностическим показателем более сильной боли на следующий день, а усиление боли позволяло прогнозировать плохое качество сна на следующую ночь.

Резюме недавних проспективных исследований. По мере уточнения экспериментальных методов и анализа данных за последнее десятилетие в литературе намечается тенденция, говорящая, что влияние сна на боль во времени может быть сильнее, чем влияние боли на сон. Из 9 недавних проспективных исследований, в которых оценивались эффекты в обоих направлениях, 6 обнаружили более веские доказательства того, что нарушения сна предшествуют боли [8, 12, 29, 59, 88, 115]. В каждом из этих исследований использовались сложные измерения (например, микро-продольные) и аналитические техники, включая многоуровневое моделирование и моделирование панельных данных на основе перекрестных данных, при этом учитываются временные зависимости повторных измерений и дисперсия случайной ошибки, поэтому заключения о последовательных взаимодействиях можно сделать с большей степенью достоверности, чем при обычной регрессии методом наименьших квадратов или дисперсионном анализе. Следует отметить, что в 2 иссле-

дованиях, в которых сообщается об относительно эквивалентном двунаправленном взаимодействии [47, 105], имелись ограничения в связи с зависимостью от инструментов самооценки сна и боли. Таким образом, при более общей оценке сон и боль могут представляться двухсторонне связанными, тогда как более точный анализ дает основания полагать, что плохой сон может оказывать более выраженное и, возможно, длительное влияние на восприятие хронической боли (см. O'Brien и соавт. [76] в качестве исключения, заслуживающего упоминания). Кроме того, несколько крупных проспективных исследований дают основания полагать, что проблемы сна повышают риск развития хронической боли в будущем, а хороший сон повышает вероятность ремиссии хронической боли со временем [10, 17, 62, 71, 74, 77]. Эти исследования дают прочную основу для гипотезы, что сон имеет причинную связь с болью. С клинической точки зрения эти результаты с высокой вероятностью говорят о том, что нарушения сна являются многообещающей мишенью для терапевтического вмешательства с целью предотвращения и лечения хронической боли. Важно отметить, что неясно, различаются ли механизмы, играющие роль в развитии боли заново и в усугублении существующей боли в результате нарушений сна. При будущей работе следует изучить, являются ли эти механизмы идентичными, или должно ли нарушение сна, провоцирующее новые случаи, быть более выраженным и длительным, чем требуется для провокации обострения существующего состояния.

Далее, проспективные исследования также должны включать более объективные меры сна и боли. В нескольких рассмотренных здесь исследованиях использовалась актиграфия, дающая объективную оценку активности в сравнении с неактивностью для количественного анализа параметров сна, включая общее время сна, задержку засыпания, пробуждение после засыпания и эффективность сна. Учитывая все большую доступность и минимальную нагрузку на субъекта, актиграфия должна стать стандартным инструментом для оценки в проспективных исследованиях сна и боли. Кроме того, амбулаторная полисомнография становится все доступнее и удобнее для использования, что дает уникальную возможность многократной оценки электрофизиологических параметров сна у одного и того же человека. О связи между объективными нарушениями сна и количественными параметрами чувствительности к боли или модуляции боли известно мало. Все предшествующие исследования полагались на клиническую самооценку боли. Эти вопросы следует поднять в будущих исследованиях как в клинических, так и в неклинических условиях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ЛИШЕНИЕ СНА И БОЛЬ

Обзор предыдущей работы. Недавние достижения проспективных исследований пролили новый свет на временную связь между сном и болью, тогда как исследования с лишением сна дали более глубокие сведения о механизмах взаимосвязи между сном и болью. С помощью манипуляций в определенных промежутках типичного периода, когда человек имеет возможность спать, эти исследования дали сведения о влиянии нарушения сна на острые реакции на болевые раздражители, а также любые спонтанные изменения в клинической боли. Эта тема была предметом предыдущего обзора [54], результаты которого подтверждают представление, что лишение сна повышает чувствительность к боли. Из 8 рассмотренных исследований 5 [52, 58, 66, 67, 80] дали доказательства усиления боли при лишении сна, а 3 [2, 22, 79] не смогли найти доказательств гипералгезии в результате лишения сна. Результаты этих начальных исследований были ограничены в нескольких отношениях. Во-первых, размеры выборок были довольно маленькими (N от 9 до 20) и участвовали только здоровые добровольцы, что не позволяет обобщить данные на клинические выборки. Во-вторых, техники лишения сна были ограничены полным лишением сна и избирательным лишением определенных стадий. Первые позволяют установить, что происходит, когда мозг и тело полностью лишены сна. Последние позволяют оценить влияние нарушения определенных стадий сна, например, медленного сна или сна с быстрыми движениями глаз (БДГ). Следует отметить, что в ранних исследованиях, обзор которых представлен Lautenbacher и соавт. [54], отсутствовали техники частичного лишения сна, которые могут дать новые и более обоснованные с экологической точки зрения данные о связи сна и боли как в популяции в целом, так и в клинических выборках. Частичное лишение сна подразумевает сокращение или нарушение сна. Наконец, методы количественной оценки чувствительности (КОЧ) более ранних исследований ограничивались определением порога температурной и механической чувствительности и переносимости, и не оценивали влияние лишения сна на нисходящие процессы модулирования боли, такие как подавление или усиление. В недавних экспериментальных исследованиях были сделаны попытки закрыть некоторые из этих пробелов, однако остается еще много. Здесь мы рассматриваем недавние исследования, в которых использовались техники частичного лишения сна при изучении гипералгезии, индуцированной нарушениями сна. Кроме того, мы рассматриваем несколько недавних экспериментальных исследований сна, включавших клинические выборки.

Недавние исследования частичного лишения сна и чувствительности к боли. У большинства людей с клиническими нарушениями сна удается определить какую-то меру сна на протяжении типичного периода сна. Таким образом, схема частичного лишения сна, когда сон ограничивается лишь в части, но не на протяжении всего периода сна, может лучше отражать последствия распространенных проблем со сном для болевой чувствительности, чем полное лишение сна. Действительно, здоровые участники ($N = 22$) сообщали о спонтанной боли в теле после 2 ночей частичного (4 ч) лишения сна, и этот эффект усиливался с повышением количества ночей частичного лишения сна [40]. Небольшое исследование ($N = 7$) с оценкой изменений у одних и тех же участников показало, что постоянное ограничение сна 4 часами в течение 2 ночей подряд значительно уменьшало задержку отдергивания пальца в ответ на болезненное термическое воздействие выше болевого порога [96], таким образом, возможно, что частичное лишение сна может вызывать гипералгезию. Недавнее исследование частичного лишения сна с участием больных РА подчеркнуло клиническую значимость этих результатов [46]. В относительно большой выборке здоровых участников ($N = 27$) и больных РА ($N = 27$) постоянное ограничение сна 4 часами в течение всего одной ночи привело к усилению боли по самооценке, усталости, депрессии и тревожности у больных РА, но не у контрольных участников. Важно, что специфические для этой болезни меры тяжести боли и количество болезненных суставов у больных РА повысились после частичного лишения сна [46].

Маленький эксперимент с частичным лишением сна с участием одних и тех же людей дал доказательства разного влияния частичного лишения сна на субъективные оценки боли в сравнении с активацией коры во время количественной оценки чувствительности [118]. Участников просили ограничить сон дома 4 часами или менее на одну ночь, и длительность сна подтверждали актиграфией. На следующий день участники являлись в лабораторию для количественного измерения чувствительности с использованием лазерных импульсов теплового излучения (тот же протокол использовался отдельно после прерванного сна). После частичного лишения сна по сравнению с ненарушенным сном болевые раздражители оценивались как значительно более болезненные, тогда как активность коры при ЭЭГ в области островка и поясной извилины была ослаблена. Эти результаты могут говорить о том, что гипералгезивный эффект частичного лишения сна опосредован нарушениями нисходящих систем модулирования боли, а не усилением восходящих чувствительных путей, хотя необхо-

димы дальнейшие исследования для подтверждения такой возможности.

Возможно, что экспериментальные схемы частичного лишения сна, когда сон прерывистый, ближе соответствуют нарушениям сна при хронической боли по сравнению с непрерывным бодрствованием на протяжении определенного периода (например, 4 часов). Преобладающая жалоба при нарушениях сна у пациентов с хронической болью — многократное пробуждение ночью из-за боли [117]. Smith и соавт. [102] разработали схему нарушения непрерывности сна с принудительными пробуждениями (ПП), чтобы повысить прогностическую значимость гипотез о гипералгезии, индуцированной нарушениями сна. ПП — это экспериментальная схема частичного лишения сна, когда участников будят псевдослучайным образом каждый час в течение 8-часового периода сна. 7 пробуждений занимают 20 минут, а одно — полный 60-минутный интервал. В целом участники бодрствуют 200 минут и им позволяется спать 280 минут. Результаты начального исследования ПП [102] показали, что прерывистый сон приводит к появлению жалоб на спонтанную боль на следующий день у женщин, в остальном здоровых ($N = 10$), по сравнению с группой с ограничением сна ($N = 10$), участники которой спали непрерывно в течение такого же времени, как группа ПП, и здоровыми контрольными участниками, спавшими непрерывно 8 ч ($N = 12$). Кроме того, условная модуляция боли (УМБ) — мера эндогенного подавления боли, опосредованного опиоидами [129] — была значительно снижена после прерывистого сна по сравнению с двумя другими группами [102].

Вредоносное действие нарушения непрерывности сна на функцию подавления боли с того времени воспроизведено в нескольких клинических исследованиях. Полисомнографическое исследование с участием пациентов с нарушениями ВЧС показало значимую связь низкой эффективности сна со снижением эффективности УМБ или нарушением подавления боли [28]. Эффективность сна по самооценкам также обратно коррелировала с эффективностью УМБ у пациентов с фибромиалгией [82]. Кроме того, эффективность УМБ снижена у пациентов с РА по сравнению со здоровыми контрольными участниками и, по-видимому, опосредована нарушениями сна (по самооценке) в этой группе пациентов [56].

Недавние исследования с экспериментальным лишением сна в клинических выборках. Большинство экспериментальных исследований с лишением сна по-прежнему проводятся на здоровых добровольцах, чтобы свести к минимуму дисперсию ошибки и установить основную причин-

но-следственную связь. Однако авторам нескольких недавних исследований удалось продвинуться вперед, изучив эффекты лишения сна в форме гипералгезии в клинических выборках. Как описано выше, Irwin и соавт. [46] показали, что частичное лишение сна изменяет как психологические симптомы, так и специфические маркеры болезни при РА. Сравнимые эффекты описаны у пациентов с желудочно-пищеводным рефлюксом (ЖПР) после частичного лишения сна [99]. По сравнению со здоровыми контрольными участниками, у больных ЖПР обнаружено значительно большее усиление симптомов после кислотной перфузии для провокации симптомов, подобных ЖПР. Авторы интерпретировали изменения интенсивности симптомов как клинически значимое доказательство гипералгезии после частичного лишения сна.

Kundermann и соавт. [51] провели первое исследование гипералгезии, вызванной лишением сна, в выборке пациентов с большим депрессивным расстройством. У пациентов показано снижение порога температурной болевой чувствительности после полного лишения сна, тогда как пороги чувствительности (например, к прикосновению) остались неизменными. Эти результаты воспроизводят данные доклинических исследований [52] и дают основания полагать, что полное лишение сна избирательно усиливает активность ноцицептивных путей без изменения восприятия неболевых соматосенсорных раздражителей. Однако это исследование имеет ограничение в виде отсутствия контрольной группы для сравнения усиления гипералгезии после лишения сна.

Наконец, Busch и соавт. [14] недавно описали клинические жалобы на более сильную боль, но неизменные пороги болевой чувствительности при воздействии температуры и давления после полного лишения сна у пациентов с хроническим соматоформным расстройством. В противоположность этому — и сходно с исследованием Kundermann и соавт. [51] с участием пациентов с депрессией — после лишения сна настроение значительно улучшилось. Данные дают основания полагать, что у пациентов с соматоформным расстройством нарушения сна могут по-разному влиять на симптомы нарушения настроения и боли, и что ноцицептивные реакции в виде гипералгезии, наблюдаемые в исследованиях нарушений сна на здоровых добровольцах, нельзя перенести на эту популяцию пациентов.

Недавнее экспериментальное исследование дает основания полагать, что увеличение времени сна у людей с хроническим недостатком сна ослабляет исходную болевую чувствительность [95]. Участников со средним временем засыпания 8 минут при се-

рийном исследовании периодов наступления сна рандомизировали в группы сна с продолжительностью больше обычной (10 часов) или обычной длительности на 4 ночи. По сравнению с привычным сном, удлиненный сон повышал толерантность к тепловому излучению. Кроме того, повышение толерантности к боли (т. е. снижение чувствительности к боли) значительно коррелировало с изменениями при серийном исследовании периодов наступления сна. Так как индивиды с легким хроническим недостатком сна могут подвергаться риску повышения болевой чувствительности, эти данные дают основания полагать, что ранние меры по увеличению длительности сна могут предотвратить хронические нарушения функции регуляции боли.

Резюме недавних экспериментальных исследований лишения сна. Использовался ряд экспериментальных схем лишения сна для проверки прямого влияния нарушений сна на болевую чувствительность. Среди разных исследований, очевидно, что экспериментальные нарушения сна, даже одну ночь, способны повысить как клиническую боль, так и реакции на воздействие при количественных измерениях чувствительности, хотя эффекты могут различаться в здоровых и клинических выборках. Гипералгезия после экспериментального прерывания сна может быть особенно значимой для пациентов с хронической болью, так как показано, что у них изменяются ключевые эндогенные пути модуляции боли и повышается восприимчивость к центральной сенсibilизации и постоянной боли [102]. Следующим этапом, который изящно смоделирован в исследовании Irwin и соавт. [46], будет определение влияния прерывистого сна в клинической популяции на конкретные параметры боли и инвалидности при конкретном заболевании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Будущие направления

Поведенческие механизмы связи между сном и болью

Фокус исследований связи между сном и болью начинает смещаться к механизмам. Тогда как более ранние работы были в основном посвящены установлению самого факта наличия связи между сном и болью, будущая работа, несомненно, будет больше сосредоточена на том, *как именно* они связаны. Здесь мы подчеркиваем три обширные области, которые, по нашему мнению, представляются многообещающими для объяснения механизмов взаимосвязи сна и боли.

Дофаминергическая сигнализация — дофамин (ДА) является основным нейромедиатором системы

поощрения переднего мозга, сложной сети мезолимбических и нигростриальных цепей, лежащих в основе поведения, направленного на получение удовольствия. ДА также является неотъемлемым компонентом для стимуляции и поддержания состояния бодрствования [68], обзоры см. в работе: [69] и, следовательно, в конечном итоге связан с регуляцией сна и бодрствования [25, 83, 87]. Рецепторы ДА в большом количестве содержатся в нисходящей ретикулярной активирующей системе, в том числе частях ядер шва в стволе мозга, области, играющей решающую роль в модуляции сна [3, 61]. Foo и Mason [37] заявили, что регуляция серотонинергических клеток ядра шва, сигнализирующих активность, может нарушиться во время хронической боли и способствовать длительным периодам отсутствия сна, а также более выраженным нарушениям сна в виде его прерывистости. Учитывая обилие рецепторов ДА в этой области ствола мозга и хорошо известное взаимодействие серотонинергической и дофаминергической передачи [49], возможно, что вызванные болью изменения сигнализации ДА могут влиять на модуляцию сна и бодрствования в ядре шва.

Эта возможность подчеркивается данными о том, что у пациентов с хронической лицевой болью и фибромиалгией, соответственно [55, 63], снижены концентрации метаболитов ДА в спинномозговой жидкости [11, 57, 97] и снижена фазовая ДА реакция на болевые раздражители [100, 128]. Однако необходимы исследования базовых механизмов, чтобы установить, каким образом нарушения сна изменяют функцию ДА и как это изменение в последующем может повлиять на болевую чувствительность. Например, Volkow и соавт. [124, 125] провели два эксперимента с полным лишением сна и визуализацией при помощи позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), показавших сниженное связывание радионуклида [^{11}C] с рецепторами D2/D3 в полосатом теле и таламусе здоровых добровольцев. Вначале авторы интерпретировали эти результаты как показатель того, что лишение сна усиливает эндогенный ДА тонус, чтобы противостоять побуждениям к засыпанию, и заявили, что супрахиазмальное ядро, иннервирующее полосатое тело и средний мозг, может регулировать этот гомеостатический процесс. Более поздний эксперимент с лишением сна, проведенный той же группой [123], показал, что влияние метилфенидата на связывание с рецептором D2 после лишения сна и после ненарушенного сна не отличалось. Так как известно, что метилфенидат блокирует рецептор DAT, эти данные дают основания полагать, что лишение сна может дезактивировать рецепторы D2/D3, а не усиливать эндогенный ДА тонус. Очевидно, что необходимо больше исследований, чтобы точно

выяснить, каким образом лишение сна изменяет ДА, и коррелируют ли эти изменения с одновременными изменениями чувствительности к боли. Кроме того, необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы установить поведенческие последствия нарушений сна для обработки информации в системе поощрения и то, как эти изменения влияют на способность справиться с хронической болью.

Опиоидергическая сигнализация. Большое число междисциплинарных исследований дает основания полагать, что опиоидные пептиды играют решающую роль посредников в нисходящих системах модуляции боли [5, 7, 48]. Нарушение способности к подавлению боли показано при многих идиопатических клинических болезненных состояниях с выраженным компонентом нарушения сна [53, 84, 109], таких как фибромиалгия. Доклинические исследования показывают, что лишение сна нарушает регуляцию эндогенных опиоидных систем и ослабляет обезболивающую эффективность агонистов мю-опиоидных рецепторов [72, 121]. Несколько путей могут способствовать уменьшению опиоидного обезболивания после нарушения сна. Опиоидные рецепторы расположены в разных ядрах, активно регулирующих сон и боль [37], включая преоптическое супрахиазматическое ядро, контролирующее циклы сна и бодрствования [19], и околоводопроводное серое вещество, играющее основную роль в нисходящем подавлении боли [98]. Исследования на животных показали, что лишение сна изменяет функцию μ - и δ -опиоидных рецепторов в мезолимбических сетях [31], снижая базальные концентрации эндогенных опиоидов [86] и дезактивируя центральные опиоидные рецепторы [32]. Недавнее исследование с участием людей подтверждает эти доклинические данные, показав, что снижение кодеиновой анальгезии коррелирует с сонливостью в течение дня [110]; сон не оценивали. На эпидемиологическом уровне нарушения сна перекрестно коррелируют с применением опиоидов [133], но большинство этих исследований было посвящено апноэ во сне и не позволяет установить направление. Два исследования на основе дневников с участием выживших после ожогов дают предварительные доказательства, что одна ночь плохого сна позволяет прогнозировать повышение потребности в опиоидах на следующий день [91, 92]. Один из способов проверить механизмы, лежащие в основе зависимых от сна нарушений опиоидных путей — определить, снижают ли нарушения сна эффективность экзогенных опиоидов. Такие попытки в настоящее время предпринимаются в нашей лаборатории.

Негативные и позитивные чувства. Анализы опосредующих факторов показали, что усиление негативных чувств (настроения или эмоций) может объяснить значительную часть вариабельности в направленных связях между нарушениями сна и болью в доклинических исследованиях депрессии. Однако описания путей сна / боли в исследованиях различались, поэтому в будущих исследованиях необходимо прояснить этот момент. В одном исследовании обнаружено, что подавленное настроение опосредует зависимость между сном и болью в неоднородной выборке пациентов с болью в спине, фибромиалгией и лицевой болью [75]. Отдельное исследование с участием пациентов с фибромиалгией рассматривало сон как посредник пути боли-депрессии, при этом обнаружено, что качество сна опосредует зависимость между болью и симптомами депрессии [64]. И наконец, другое исследование с участием пациентов с фибромиалгией говорит в пользу модели, при которой боль является медиатором пути от нарушения сна до симптомов депрессии [44]. Этот набор данных дает основания полагать, что сон, боль и подавленное настроение характеризуются вариабельностью, однако почти не проясняют временную динамику этих связей. Проспективные исследования могли бы помочь разрешить эту дилемму, сравнив несколько конкурирующих моделей опосредующих факторов, включающих сон, негативные чувства и боль в различных выборках пациентов с хронической болью и нарушениями сна.

Chung и Tso [16] сообщили, что медикаментозное лечение депрессии не ослабляло влияние нарушений сна, определенных с помощью самооценки и полисомнографии, на симптомы боли во время острого депрессивного эпизода, говоря о том, что вариабельность сна и боли выходит за рамки последствий депрессии. В пользу такой возможности говорит несколько исследований, показавших, что связь между симптомами бессонницы и хронической болью сохраняется после поправки на симптомы депрессии [9, 122, 127]. В дальнейшем при исследованиях следует стремиться к постоянству измерения симптомов отрицательных эмоций и депрессии, так как результаты могут зависеть от инструментов оценки. В целом, различиям в измерениях эмоциональных состояний в контексте исследований сна и боли уделялось относительно мало внимания. «Чувства» можно рассматривать как общий термин, включающий как настроение, представляющее собой более длительные и менее интенсивные аффективные состояния, так и эмоции, имеющие меньшую длительность и большую интенсивность [38]. И настроения, и эмоции представляют собой отдельные чувства и отличаются от депрессии и других клинических нарушений,

указывающих на истинное ментальное заболевание. Таким образом, меры, направленные на аффективные состояния, такие как шкала позитивных и негативных чувств [126], или отдельные эмоции [4], могут быть более подходящими для определения механизмов связи сна и боли, чем анкеты для оценки депрессивных симптомов, которые обычно расплывчатые и неспецифические.

Сходным образом, неадекватный когнитивный путь преодоления, известный как катастрофизация боли, также может быть интересной целью для исследований механизмов. Катастрофизация боли в целом умеренно коррелирует с негативными чувствами, но отличается от клинической тревожности и депрессии [114]. Недавнее исследование нашей группы показало, что нарушения сна частично опосредуются связями катастрофизации боли и боли, а также связанными с болью эффектами в выборке (N= 214) пациентов с заболеваниями ВНЧС [13]. В этом исследовании тенденция к постоянному «катастрофическому мышлению» при боли была связана с худшим качеством сна по самооценке и усилению боли по самооценке. В сочетании, нарушения сна значительно ослабляли связь между катастрофизацией боли и болью, а также связанным с болью нарушением функции. Таким образом, эти результаты указывают, что лечение, направленное на катастрофизацию боли, может оказывать «перекрестно-опыляющее» действие на исходы, связанные со сном и болью. Механизм, по которому нарушение сна опосредует связь катастрофизации боли и самой боли, все еще предстоит определить. Одна из возможностей, которую подтверждает предыдущее исследование — что у людей, склонных к катастрофизации боли, в целом худший сон из-за неспособности приглушить навязчивые мысли о боли перед сном [104].

Хотя во многие исследования, изучавшие связь сна и боли, включены негативные или позитивные чувства, ни одно из них не изучало потенциально важную роль позитивных чувств. Позитивные чувства психометрически отличаются от негативных [101, 126], и, как было показано, буферизуют, или ослабляют, связь негативных чувств с хронической болью [130–132]. Хотя золотым стандартом когнитивно-поведенческих методов лечения хронической боли и бессонницы преимущественно являются способы, направленные на снижение негативных чувств [26, 120], небольшой, но растущий пласт работ показал, что позитивные чувства способствуют физической и психологической приспособляемости у индивидов с хронической болью [30, 81, 113, 119] и бессонницей [136]. Позитивные чувства — уникальный фактор, способствующий вариабельности оценок боли у пациентов с фибромиалгией, у которых нарушения сна

очень распространены [131]. Исследование с участием больных ревматоидным артритом и фибромиалгией показало, что длительность сна уникальным образом влияет на взаимоотношения между болью и позитивными чувствами [43]. В частности, пациенты, спавшие 8 и более часов, сохраняли позитивный настрой во время изменяющихся болезненных состояний, тогда как у пациентов, спавших 7 и менее часов за ночь, была выше вероятность снижения позитивного настроения при усилении боли [43]. Степень, в которой позитивные чувства, независимо от негативных, способствуют вариативности связи между сном и болью, неясна и требует дальнейшего изучения в продольных и экспериментальных исследованиях.

БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Социально-демографические регуляторы связи между сном и болью

Большое количество данных говорит о том, что сон и боль зависят от большинства важных социально-демографических факторов. Из данных обширной литературы об индивидуальных различиях сна и боли наиболее заметным является то, что как нарушения сна [35, 36, 78], так и боль [85] склонны усиливаться с возрастом; у афроамериканцев (АА) наблюдается более выраженное объективное и субъективное нарушение сна [23, 42, 107] и большая чувствительность к клинической и экспериментальной боли, чем у белых [27, 90]; и у женщин субъективные и объективные нарушения сна более выраженные [15, 60, 134], а также выше чувствительность к клинической и экспериментальной боли по сравнению с мужчинами [33, 65, 89]. Это важно для определения того, зависит ли влияние сна на боль и наоборот, от ключевых демографических переменных, таких как возраст, раса или пол. Недавно получены ограниченные данные, говорящие, что такие взаимодействия могут раскрыть значимые источники вариативности взаимоотношений между сном и болью.

Zhang и соавт. [135] исследовали бессонницу, боль и соматические симптомы в большой выборке подростков ($N = 259$) и взрослых ($N = 256$) обоих полов. Модераторный анализ показал, что женщины с бессонницей жалуются на значительно более сильную боль и соматические симптомы, чем женщины без бессонницы, тогда как у мужчин такой закономерности не обнаружено. Фактически, женщины, не страдающие бессонницей, были сравнимы с мужчинами, не страдающими бессонницей, что дает основания полагать, что бессонница может быть механизмом отмечающихся половых различий в болевой чувствительности [135]. Кроме того, хотя у подрост-

ков отмечена сходная картина в виде статистической тенденции, у взрослых эффект был гораздо сильнее; таким образом, половые различия, связанные с болью и бессонницей, могут усиливаться с возрастом. Эти результаты подчеркивают богатые возможности улучшения нашего понимания связи между сном и болью с помощью модераторного анализа социально-демографических факторов. Например, учитывая, что АА жалуются на более выраженные нарушения сна и болевую чувствительность, возможно, что вредоносные последствия нарушений сна для восприятия боли у АА усилены по сравнению с белыми. Альтернативно, возможно, что повышенную чувствительность к клинической и экспериментальной боли у АА следует приписать скорее более выраженным нарушениям сна, чем предположительным социально-культурным влияниям на чувствительность к боли. Такую гипотезу следует проверить в будущих исследованиях путем моделирования взаимодействий, сходно с описанным в работе Zhang и соавт. [135].

ОБЩЕЕ РЕЗЮМЕ И ВЫВОДЫ

В этом обзоре кратко представлены недавние данные продольных и экспериментальных исследований связи между сном и болью. В связи с разнообразием исследований и методов мы решили сделать текстовый обзор, чтобы сравнить и сопоставить набор разнородных исследований. И все же, в связи с разнообразием литературы, посвященной сну и боли, пришлось ограничить объем этого обзора, что помешало нам обсудить интересные исследования на связанные темы, например, роль сна в воспалении [39, 41]. Кроме того, наш обзор ограничен невозможностью объективной количественной итоговой статистики, которая обычно получается при более узком охвате исследований с более жесткими критериями по сравнению с выбранным здесь. С учетом вышеизложенного, наш обзор дал несколько важных результатов, касающихся состояния научных знаний о сне и боли.

Во-первых, за последнее десятилетие объем исследований по изучению связи между сном и болью резко возрос. В то же время, совершенствование методологии, планирования исследований, измерений и анализа раскрыло богатый ландшафт долгосрочных и экспериментальных эффектов. Крупные продольные когортные исследования с базовыми субъективными оценками сна и боли в целом поддерживают двухстороннюю зависимость между нарушениями сна (т. е. симптомами бессонницы) и клинической болью. Однако несколько продольных исследований убедительно показали, что симптомы бессонницы значительно повышают

риск развития нарушений с хронической болью в будущем у людей, ранее не страдавших от боли, тогда как имеющаяся боль не является значимым прогностическим показателем новых случаев бессонницы [10, 62]. Кроме того, более глубокие оценки нарушений сна и боли на протяжении разных промежутков времени и интервалов (микро-продольные и продольные исследования) дают основания полагать, что нарушения сна являются более значимым прогностическим показателем боли в будущем, чем боль для нарушений сна. Будущим исследователям следует считать эти данные стимулом к тому, чтобы включить разнообразный набор оценок сна и боли, если это осуществимо. Кроме того, продольные и микро-продольные исследования дают основания полагать, что усилия по предотвращению и лечению хронической боли могут также помочь при нарушениях сна в качестве первичной профилактики и лечения.

Необходимо установить, различается ли зависимость между сном и болью при разных заболеваниях, сопровождающихся хронической болью. В настоящем обзоре обобщены данные, полученные при разнообразных нарушениях, включая невропатические, костно-мышечные, головную боль / мигрень и идиопатические болезненные нарушения. Возможно, степень, в которой нарушения сна по-разному влияют на боль при разных типах заболеваний, лучше всего определить с помощью механистических исследований, позволяющих установить объективные основы динамики сна-боли. Например, в настоящее время в нашей и других лабораториях ведутся попытки изучить роль воспаления в связи между нарушениями сна и болью, которые могут помочь установить, на какие нарушения наиболее вероятно влияние расстройств сна.

Число публикаций с экспериментальными данными увеличилось, и они включают несколько исследований частичного лишения сна и прерывания сна, имеющих большую экологическую валидность, чем предыдущие эксперименты. В сочетании с совершенствованием методов количественной оценки чувствительности, эти исследования показывают, что нарушение сна может нарушать обработку боли на разных уровнях нервной системы, в том числе регуляцию нисходящей модуляции боли.

Исследование влияния биопсихосоциальных переменных, таких как позитивные и негативные чувства, дофаминовая и опиоидная системы мозга, возраст, этническая принадлежность и пол, на зависимость между сном и болью, может раскрыть

механизмы, которые могут стать мишенью новых методов лечения пациентов с бессонницей и сопутствующей хронической болью. Биопсихосоциальная модель дает превосходную основу, чтобы интегрировать эти и другие потенциальные механизмы связи между сном и болью, такие как воспаление [106] и нейроэндокринные факторы [108]. Необходимы экспериментальные исследования с манипуляциями, как со сном, так и с болью, чтобы выделить изменения в дофаминергической и опиоидэргической передаче в реальном времени (например, с помощью ПЭТ и фармакологических проб). Подобным образом, нам нужно больше микро-продольных исследований, для которых можно использовать приложения для смартфонов, становящихся все доступнее, и технологии амбулаторной электроэнцефалографии. Такие исследования идеально подходят для оценки биопсихосоциальных гипотез связи между сном и болью, учитывая возможность оценки динамических изменений в структуре сна, временных приступов боли, эмоциональной регуляции и когнитивных механизмов, помогающих справиться с болью, как у одних и тех же участников, так и в разных социальных и этнических сообществах.

С помощью проверки моделей опосредующих факторов и модераторных моделей предшествующих и последующих биопсихосоциальных факторов для изучения связи сна и боли мы можем приблизиться к пониманию конечных целей исследований в этой области: совершенствования лечения пациентов с нарушениями сна и сопутствующей хронической болью. Неотъемлемая часть оптимизации лечения — лучшее понимание развития симптомов, чтобы не только определить, у каких пациентов с наибольшей вероятностью будут неблагоприятные исходы, но и установить, когда вероятнее всего наступит ухудшение. Такая многоуровневая структура имеет решающее значение для разрешения некоторых из наиболее досадных клинических проблем нашего времени, включая появление хронической боли после операций и боль при периодически рецидивирующих заболеваниях, таких как РА, волчанка и рассеянный склероз. Многие инструменты, необходимые для поиска ответов на эти вопросы, доступны в настоящее время, однако нам необходимо задавать правильные вопросы для их эффективного использования. Исследования последнего десятилетия позволили нам ответить на вопрос, связаны ли сон и боль. Теперь нам нужно обратить свое внимание на биологические, психологические и социальные условия для точного определения их связей.

Продольные и микро-продольные исследования 2005-2012 гг.

Ссылка	Выборка для исследования	Меры боли	Меры сна	Боль-> сон	Сон-> боль
Lyngberg и соавт. [62]	головная боль напряжения N = 549 и мигрень N = 160	Хроническая головная боль (12-летнее наблюдение)	Проблемы со сном по самооценке (в исходный момент)	N/O	Да*
Boagrtan и соавт. [10]	Общая выборка без головной боли N = 455	Возникновение головной боли (1-годовое наблюдение)	Сильные проблемы со сном по самооценке (в исходный момент)	N/O	Да†
Hamilton и соавт. [43]	Фибромиалгия и ревматоидный артрит N = 49	1 Корреляция ежедневной боли и негативных чувств 2 Корреляция ежедневной боли и позитивных чувств	1 Качество сна 2 Длительность сна (оба в исходный момент)	N/O	1Да** 2Да*
Davies и соавт. [17]	Хроническая распространенная боль N = 679	Разрешение хронической распространенной боли (наблюдение 15 месяцев)	Восстанавливающий сон по самооценке (в исходный момент)	N/O	Да*
Bigatti и соавт. [83]	Фибромиалгия N = 492	Боль по самооценке (исходный момент; 1 год)	Качество сна по самооценке (исходный момент; 1 год)	N/3	Да*
Edwards и соавт. [29]	Общая выборка N = 971	Ежедневная боль по самооценке	Длительность ежедневной боли по самооценке	Да (более слабый)	Да (более сильный)
Smith и соавт. [105]	Травма мозга N = 333	Боль по самооценке (исходный момент; 2 года)	Нарушение засыпания по самооценке (исходный момент; 2 года)	Да**	Да*
Quartana и соавт. [88]	ВНЧС N = 53	Оценки боли раз в 2 недели	Тяжесть бессонницы раз в 2 недели	N/3	Да*
Dzierzewski и соавт. [24]	Пожилые люди с бессонницей N = 50	Ежедневная боль по самооценке	Активация	N/O	Да*
Chung & Tso [16]	Большое депрессивное расстройство N = 82	Боль по самооценке (исходный момент; 3 месяца)	Активация (исходный момент; 3 месяца)	N/O	Да*
O'Brien и соавт. [76]	Фибромиалгия N = 22	Ежедневная боль по самооценке	1 Качество ежедневного сна по самооценке 2 Активация	1Да** 2 N/3	1Да** 2 N/3
Lewandowski и соавт. [59]	Подростки с хронической болью N = 39	Ежедневная боль по самооценке	Активация	N/3	Да*
Odegard и соавт. [77]	Общая выборка N = 15 268	Возникновение головной боли (11-летнее наблюдение)	Бессонница по самооценке (в исходный момент)	N/O	Да*
Bromberg и соавт. [12]	Подростки с ювенильным полиартритом N = 51	Ежедневная боль по самооценке	Качество ежедневного сна по самооценке	N/3	Да*
Mork & Nilsen [71]	Общая выборка N = 12 350	Возникновение фибромиалгии (11-летнее наблюдение)	Бессонница по самооценке (в исходный момент)	N/O	Да*
Jansson-Frojmark & Boersma [47]	Общая выборка N = 1 746	1 Возникновение боли 2 Сохранение боли (исходный момент; 1 год)	1 Возникновение бессонницы 2 Сохранение бессонницы (исходный момент; 1 год)	1Да* 2Да*	1 N/3 2Да**
Tang и соавт. [115]	Различная хроническая боль и сопутствующая бессонница N = 119	Ежедневная боль по самооценке	Качество ежедневного сна, эффективность	Да (более слабый)	Да (более сильный)

ПРИМЕЧАНИЕ. N/O — не оценивалось; N/3 = не значимо; «более слабый» и «более сильный» относятся к относительной величине эффекта в разных исследованных аналитических моделях.

* В этом исследовании оценивали разные последовательные модели с анализом пути и сообщается только статистика для модели с наилучшим соответствием, при которой качество сна позволяло прогнозировать боль.

* p < 0,05

** p < 0,01

† значение p не указано

Литература

- Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*. 1996; 68:363–8. [PubMed: 9121825]
- Arima T, Svensson P, Rasmussen C, Nielsen KD, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The relationship between selective sleep deprivation, nocturnal jaw-muscle activity and pain in healthy men. *J Oral Rehabil*. 2001; 28:140–8. [PubMed: 11298262]
- Bannon MJ, Roth RH. Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. *Pharm Rev*. 1983; 35:68.
- Barrett LF. Discrete emotions or dimensions? The role of valence focus and arousal focus. *Cognition & Emotion*. 1998; 12:579–99.
- Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci*. 1984; 7:309–38. [PubMed: 6143527]
- Beaulieu P, Walczak J. Pharmacological management of sleep and pain interactions. *Sleep and Pain*. 2007:391–416.
- Bencherif B, Fuchs PN, Sheth R, Dannals RF, Campbell JN, Frost JJ. Pain activation of human supraspinal opioid pathways as demonstrated by [¹¹C]-carfentanil and positron emission tomography (PET). *Pain*. 2002; 99:589–98. [PubMed: 12406535]
- Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:961–7. [PubMed: 18576297]
- Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. Psychological, sleep, lifestyle, and comorbid associations with headache. *Headache*. 2005; 45:657–69. [PubMed: 15953298]
- Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. The natural history of headache: predictors of onset and recovery. *Cephalalgia*. 2006; 26:1080–8. [PubMed: 16919058]
- Bouckoms AJ, Sweet WH, Poletti C, Lavori P, Carr D, Matson W, Gamache P, Aronin N. Monoamines in the brain cerebrospinal fluid of facial pain patients. *Anesth Prog*. 1992; 39:201–8. [PubMed: 7504420]
- Bromberg MH, Gil KM, Schanberg LE. Daily sleep quality and mood as predictors of pain in children with juvenile polyarticular arthritis. *Health Psychol*. 2012; 31:202. [PubMed: 21842997]
- Buenaver LF, Quartana PJ, Grace EG, Sarlani E, Simango M, Edwards RR, Haythornthwaite JA, Smith MT. Evidence for indirect effects of pain catastrophizing on clinical pain among myofascial temporomandibular disorder participants: The mediating role of sleep disturbance. *Pain*. 2012; 153:1159–66. [PubMed: 22417656]
- Busch V, Haas J, Cronlein T, Pieh C, Geisler P, Hajak G, Eichhammer P. Sleep deprivation in chronic somatoform pain-effects on mood and pain regulation. *Psychiatry Res*. 2012; 195:134–43. [PubMed: 21807417]
- Buyse DJ, Germain A, Hall ML, Moul DE, Nofzinger EA, Begley A, Ehlers CL, Thompson W, Kupfer DJ. EEG spectral analysis in primary insomnia: NREM period effects and sex differences. *Sleep*. 2008; 31:1673. [PubMed: 19090323]
- Chung KF, Tso KC. Relationship between insomnia and pain in major depressive disorder: A sleep diary and actigraphy study. *Sleep Med*. 2010; 11:752–8. [PubMed: 20133187]
- Davies KA, Macfarlane GJ, Nicholl BI, Dickens C, Morris R, Ray D, McBeth J. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: results from the EPICFUND study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47:1809–13. [PubMed: 18842606]
- Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:1518–22. [PubMed: 16801572]
- Desjardins GC, Brawer JR, Beaudet A. Distribution of mu, delta, and kappa opioid receptors in the hypothalamus of the rat. *Brain Res*. 1990; 536:114–23. [PubMed: 1964829]
- Doufas AG, Panagiotou OA, Ioannidis JP. Concordance of Sleep and Pain Outcomes of Diverse Interventions: An Umbrella Review. *PLoS one*. 2012; 7:e40891. [PubMed: 22815856]
- Drewes AM, Nielsen KD, Hansen B, Taagholt SJ, Bjerregard K, Svendsen L. A longitudinal study of clinical symptoms and sleep parameters in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39:1287–9. [PubMed: 11085813]
- Drewes A, Rossel P, Arendt-Nielsen L, Nielsen KD, Hansen LM, Birket-Smith L, Stengaard-Pedersen K. Sleepiness does not modulate experimental joint pain in healthy volunteers. *Scand J Rheumatol*. 1997; 26:399–400. [PubMed: 9385357]
- Durrence HH, Lichstein KL. The sleep of African Americans: a comparative review. *Behav Sleep Med*. 2006; 4:29–44. [PubMed: 16390283]
- Dzierzewski JM, Williams JM, Roditi D, Marsiske M, McCoy K, McNamara J, Dautovich N, Robinson ME, McCrae CS. Daily variations in objective nighttime sleep and subjective morning pain in older adults with insomnia: Evidence of covariation over time. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:925–30. [PubMed: 20406316]
- Dzirasa K, Ribeiro S, Costa R, Santos LM, Lin SC, Grosmark A, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG, Nicolelis MA. Dopaminergic control of sleep and wake states. *J Neurosci*. 2006; 26:10577–89. [PubMed: 17035544]
- Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian RE. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285:1856–64. [PubMed: 11308399]
- Edwards CL, Fillingim RB, Keefe F. Race, ethnicity and pain. *Pain*. 2001; 94:133–7. [PubMed: 11690726]
- Edwards RR, Grace E, Peterson S, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Sleep continuity and architecture: Associations with pain-inhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder. *Eur J Pain*. 2009; 13:1043–7. [PubMed: 19168380]
- Edwards RR, Almeida DM, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *Pain*. 2008; 137:202–7. [PubMed: 18434020]
- Evers AW, Zautra A, Thieme K. Stress and resilience in rheumatic diseases: a review and glimpse into the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7:409–15. [PubMed: 21691322]
- Fadda P, Martellotta MC, De Montis MG, Gessa GL, Fratta W. Dopamine D1 and opioid receptor binding changes in the limbic system of sleep deprived rats. *Neurochem Int*. 1992; 20(Suppl): 153S–6S. [PubMed: 1365415]
- Fadda P, Tortorella A, Fratta W. Sleep deprivation decreases mu and delta opioid receptor binding in the rat limbic system. *Neurosci Lett*. 1991; 129:315–7. [PubMed: 1660582]
- Fillingim RB, Edwards RR, Powell T. The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses. *Pain*. 1999; 83:419–25. [PubMed: 10568849]
- Finan PH, Smith MT. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: Dopamine as a putative mechanism. *Sleep Med Rev*. 2012
- Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res*. 2004; 56:497–502. [PubMed: 15172205]
- Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995; 18:425–32. [PubMed: 7481413]
- Foo H, Mason P. Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Med Rev*. 2003; 7:145–54. [PubMed: 12628215]
- Gross JJ, Thompson, RA. Emotion regulation: Conceptual foundations. 3. 2007. p. 24–39. Haack M, Lee E, Cohen DA, Mullington JM. Activation of the prostaglandin system in response to sleep loss in healthy humans: potential mediator of increased spontaneous pain. *Pain*. 2009; 145:136–41. [PubMed: 19560866]
- Haack M, Mullington JM. Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *Pain*. 2005; 119:56–64. [PubMed: 16297554]
- Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*. 2007; 30:1145. [PubMed: 17910386]
- Hall MH, Matthews KA, Kravitz HM, Gold EB, Buysse DJ, Bromberger JT, Owens JF, Sowers M. Race and financial strain are independent correlates of sleep in midlife women: the SWAN sleep study. *Sleep*. 2009; 32:73. [PubMed: 19189781]
- Hamilton NA, Catley D, Karlson C. Sleep and the affective response to stress and pain. *Health Psychol*. 2007; 26:288–95. [PubMed: 17500615]
- Hamilton NA, Pressman M, Lillis T, Atchley R, Karlson C, Stevens N. Evaluating Evidence for the Role of Sleep in Fibromyalgia: A Test of the Sleep and Pain Diathesis Model. *Cognitive Therapy and Research*. 2011:1–9.
- Heo M, Allison DB, Faith MS, Zhu S, Fontaine KR. Obesity and quality of life: mediating effects of pain and comorbidities. *Obes Res*. 2012; 11:209–16. [PubMed: 12582216]
- Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, Fitzgerald JD, Ranganath VK, Nicassio PM. Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. *Sleep*. 2012; 35:537. [PubMed: 22467992]
- Jansson Frojmark M, Boersma K. Bidirectionality between pain and insomnia symptoms: A prospective study. *Br J Health Psychol*. 2011; 17:420–31. [PubMed: 22106955]
- Julien N, Marchand S. Endogenous pain inhibitory systems activated by spatial summation are opioid-mediated. *Neurosci Lett*. 2006; 401:256–60. [PubMed: 16600506]
- Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996; 153:466–76. [PubMed: 8599393]
- Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1768. [PubMed: 16983057]
- Kundermann B, Hemmeter-Spernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Effects of total sleep deprivation in major depression: overnight improvement of mood is accompanied by increased pain sensitivity and augmented pain complaints. *Psychosom Med*. 2008; 70:92–101. [PubMed: 18158380]
- Kundermann B, Spernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med*. 2004; 66:932–7. [PubMed: 15564360]
- Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain*. 1997; 13:189–96. [PubMed: 9303250]
- Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev*. 2006; 10:357–69. [PubMed: 16386930]

55. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13:211. [PubMed: 21542893]
56. Lee YC, Lu B, Edwards RR, Wasan AD, Nassikas NJ, Clauw DJ, Solomon DH, Karlson EW. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:59–68. [PubMed: 23124650]
57. Legangneux E, Mora JJ, Spreux-Varoquaux O, Thorin I, Herrou M, Alvado G, Gomeni C. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40:290–6. [PubMed: 11285376]
58. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *The Journal of rheumatology*. 1999; 26:1586. [PubMed: 10405949]
59. Lewandowski AS, Palermo TM, De la Motte S, Fu R. Temporal daily associations between pain and sleep in adolescents with chronic pain versus healthy adolescents. *Pain*. 2010; 151:220. [PubMed: 20719433]
60. Li RHY, Wing YK, Ho SC, Fong SY. Gender differences in insomnia—a study in the Hong Kong Chinese population. *J Psychosom Res*. 2002; 53:601–9. [PubMed: 12127178]
61. Lu J, Zhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci*. 2006; 26:193–202. [PubMed: 16399687]
62. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20:243–9. [PubMed: 15921042]
63. Meeus M, Nijss J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007; 26:465–73. [PubMed: 17115100]
64. Miro E, Martinez MP, Sanchez AI, Prados G, Medina A. When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *Br J Health Psychol*. 2011; 16:799–814. [PubMed: 21988065]
65. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13:859–66. [PubMed: 23165262]
66. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med*. 1976; 38:35–44. [PubMed: 176677]
67. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med*. 1975; 37:341–51. [PubMed: 169541]
68. Monti JM, Jantos h. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Prog Brain Res*. 2008; 172:625–46. [PubMed: 18772053]
69. Monti JM, Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med Rev*. 2007; 11:113–33. [PubMed: 17275369]
70. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med*. 2006; 7:123–30. [PubMed: 16459140]
71. Mork PJ, Nilsen TI. Sleep problems and risk of fibromyalgia: Longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:281–4. [PubMed: 22081440]
72. Nascimento DC, Andersen ML, Hipolide DC, Nobrega JN, Tufik S. Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain micro-opioid receptors. *Behav Brain Res*. 2007; 178:216–20. [PubMed: 17239968]
73. Nicassio PM, Wallston KA. Longitudinal relationships among pain, sleep problems, and depression in rheumatoid arthritis. *J Abnorm Psychol*. 1992; 101:514. [PubMed: 1500608]
74. Nitter AK, Pripp AH, Forseth K. Are sleep problems and non-specific health complaints risk factors for chronic pain? A prospective population-based study with 17 year follow-up. *Scandinavian Journal of Pain*. 2012; 3:210–7.
75. O'Brien EM, Waxenberg LB, Atchison JW, Gremillion HA, Staud RM, McCrae CS, Robinson ME. Negative mood mediates the effect of poor sleep on pain among chronic pain patients. *Clin J Pain*. 2010; 26:310–9. [PubMed: 20393266]
76. O'Brien EM, Waxenberg LB, Atchison JW, Gremillion HA, Staud RM, McCrae CS, Robinson ME. Intraindividual variability in daily sleep and pain ratings among chronic pain patients: bidirectional association and the role of negative mood. *Clin J Pain*. 2011; 27:425–33. [PubMed: 21415723]
77. Odegard SS, Sand T, Engstrom M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. The Long-Term Effect of Insomnia on Primary Headaches: A Prospective Population-Based Cohort Study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011; 51:570–80.
78. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004; 27:1255–73. [PubMed: 15586779]
79. Older SA, Battafarano DF, Danning CL, Ward JA, Grady EP, Derman S, Russell IJ. The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *The Journal of rheumatology*. 1998; 25:1180. [PubMed: 9632083]
80. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*. 2001; 10:35–42. [PubMed: 11285053]
81. Ong AD, Zautra AJ, Reid MC. Psychological resilience predicts decreases in pain catastrophizing through positive emotions. *Psychol Aging*. 2010; 25:516–23. [PubMed: 20853962]
82. Paul-Savoie E, Marchand S, Morin M, Bourgault P, Brissette N, Rattavong V, Cloutier C, Bissonnette A, Potvin S. Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments? *The open rheumatology journal*. 2012; 6:296. [PubMed: 23091577]
83. Perogamvros L, Schwartz S. The roles of the reward system in sleep and dreaming. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012
84. Peters ML, Schmidt AJ, Van den Hout MA, Koopmans R, Sluiter ME. Chronic back pain, acute postoperative pain and the activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*. 1992; 50:177–87. [PubMed: 1408314]
85. Picavet HSJ, Hazes JMW. Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:644–50. [PubMed: 12810427]
86. Przewlocka B, Mogilnicka E, Lasen W, van Luitelaar EL, Coenen AM. Deprivation of REM sleep in the rat and the opioid peptides beta-endorphin and dynorphin. *Neurosci Lett*. 1986; 70:138–42. [PubMed: 2877419]
87. Qiu MH, Liu W, Qu WM, Urade Y, Lu J, Huang ZL. The Role of Nucleus Accumbens Core/Shell in Sleep-Wake Regulation and their Involvement in Modafinil-Induced Arousal. *PloS one*. 2012; 7:e45471. [PubMed: 23029032]
88. Quartana PJ, Wickwire EM, Klick B, Grace E, Smith MT. Naturalistic changes in insomnia symptoms and pain in temporomandibular joint disorder: A cross-lagged panel analysis. *Pain*. 2010; 149:325–31. [PubMed: 20359824]
89. Racine M, Tousignant-Lafamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choiniere M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception: Part 2: Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*. 2012; 153:619–35. [PubMed: 22236999]
90. Rahim-Williams B, Riley JL III, Williams AK, Fillingim RB. A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: Do biology, psychology, and culture matter? *Pain Med*. 2012; 13:522–40. [PubMed: 22390201]
91. Raymond I, Ancoli-Israel S, Choiniere M. Sleep disturbances, pain and analgesia in adults hospitalized for burn injuries. *Sleep Med*. 2004; 5:551–9. [PubMed: 15511701]
92. Raymond I, Nielsen TA, Lavigne G, Manzini C, Choiniere M. Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain*. 2001; 92:381–8. [PubMed: 11376911]
93. Raymond I, Nielsen TA, Lavigne G, Manzini C, Choiniere M. Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain*. 2001; 92:381–8. [PubMed: 11376911]
94. Riley JL, Benson MB, Gremillion HA, Myers CD, Robinson ME, Smith CL Jr, Waxenberg LB. Sleep disturbance in orofacial pain patients: pain-related or emotional distress? *Cranio: the journal of craniomandibular practice*. 2001; 19:106. [PubMed: 11842861]
95. Roehrs TA, Harris E, Randall S, Roth T. Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss. *Sleep*. 2012; 35:1667–72. [PubMed: 23204609]
96. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep*. 2006; 29:145. [PubMed: 16494081]
97. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:550–6. [PubMed: 1374252]
98. Sastre JP, Buda C, Kitahama K, Jouvett M. Importance of the ventrolateral region of the periaqueductal gray and adjacent tegmentum in the control of paradoxical sleep as studied by muscimol microinjections in the cat 1. *Neuroscience*. 1996; 74:415–26. [PubMed: 8865193]
99. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, Quan SF, Wendel C, Merchant J, Powers J, Han B, van Handel D, Fass R. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2007; 133:1787–95. [PubMed: 18054551]
100. Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta JK. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci*. 2006; 26:10789–95. [PubMed: 17050717]
101. Russell IJ, Zautra AJ. Vulnerability and resilience in women with arthritis: test of a two-factor model. *J Consult Clin Psychol*. 2008; 76:799–810. [PubMed: 18837597]
102. Smith MT, Edwards RR, McCann UD, Haythornthwaite JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep*. 2007; 30:494–505. [PubMed: 17520794]
103. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev*. 2004; 8:119–32. [PubMed: 15033151]

104. Smith MT, Perlis ML, Carmody TP, Smith MS, Giles DE. Presleep cognitions in patients with insomnia secondary to chronic pain. *J Behav Med.* 2001; 24:93–114. [PubMed: 11296472]
105. Smith MT, Klick B, Kozachik S, Edwards RE, Holavanahalli R, Wiechman S, Blakeney P, Lezotte D, Fauerbach JA. Sleep onset insomnia symptoms during hospitalization for major burn injury predict chronic pain. *Pain.* 2008; 138:497. [PubMed: 18362052]
106. Smith MT, Quartana PJ, Okonkwo RM, Nasir A. Mechanisms by which sleep disturbance contributes to osteoarthritis pain: a conceptual model. *Current pain and headache reports.* 2009; 13:447–54. [PubMed: 19889286]
107. Song Y, Ancoli-Israel S, Lewis CE, Redline S, Harrison SL, Stone KL. The association of race/ethnicity with objectively measured sleep characteristics in older men. *Behav Sleep Med.* 2011; 10:54–69. [PubMed: 22250779]
108. Spath-Schwalbe E, Uthgenannt D, Voget G, Kern W, Born J, Fehm HL. Corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1993; 77:1170–3. [PubMed: 8077308]
109. Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain.* 2003; 101:167–74. [PubMed: 12507711]
110. Steinmiller CL, Roehrs TA, Harris E, Hyde M, Greenwald MK, Roth T. Differential effect of codeine on thermal nociceptive sensitivity in sleepy versus nonsleepy healthy subjects. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2010; 18:277–83. [PubMed: 20545392]
111. Stepanski EJ, Walker MS, Schwartzberg LS, Blakely LJ, Ong JC, Houts AC. The relation of trouble sleeping, depressed mood, pain, and fatigue in patients with cancer. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2009; 5:132. [PubMed: 19968046]
112. Stone AA, Broderick JE, Porter LS, Kaell AT. The experience of rheumatoid arthritis pain and fatigue: examining momentary reports and correlates over one week. *Arthritis Rheum.* 1997; 10:185–93.
113. Sturgeon JA, Zautra AJ. Resilience: a new paradigm for adaptation to chronic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2010; 14:105–12. [PubMed: 20425199]
114. Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological assessment.* 1995; 7:524.
115. Tang NK, Goodchild CE, Sanborn AN, Howard J, Salkovskis PM. Deciphering the temporal link between pain and sleep in a heterogeneous chronic pain patient sample: a multilevel daily process study. *Sleep.* 2012; 35:675. [PubMed: 22547894]
116. Tang NK. Cognitive-behavioral therapy for sleep abnormalities of chronic pain patients. *Curr Rheum Report.* 2009; 11:451–60.
117. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep.* 2007; 30:213–8. [PubMed: 17326547]
118. Tiede W, Magerl W, Baumgärtner U, Durrer B, Ehlert U, Treede RD. Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain.* 2010; 148:36–42. [PubMed: 19864066]
119. Tugade MM, Fredrickson BL, Barrett LF. Psychological resilience and positive emotional granularity: examining the benefits of positive emotions on coping and health. *J Pers.* 2004; 72:1161–90. [PubMed: 15509280]
120. Turner JA, Holtzman S, Mandl L. Mediators, moderators, and predictors of therapeutic change in cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Pain.* 2007; 127:276–86. [PubMed: 17071000]
121. Uptonmwan OE, Rupprecht J, Džoljić MR. REM sleep deprivation decreases the antinociceptive property of enkephalinase-inhibition, morphine and cold-water-swim. *Gen Pharmacol.* 1984; 15:255–8. [PubMed: 6376276]
122. Vgontzas A, Cui L, Merikangas KR. Are sleep difficulties associated with migraine attributable to anxiety and depression? *Headache.* 2008; 48:1451–9. [PubMed: 18624714]
123. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Benveniste H, Kim R, Thanos PK, Ferre S. Evidence that sleep deprivation downregulates dopamine D2R in ventral striatum in the human brain. *J Neurosci.* 2012; 32:6711–7. [PubMed: 22573693]
124. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Wang RN, Logan J, Wong C, Jayne M, Swanson JM. Hyperstimulation of striatal D2 receptors with sleep deprivation: Implications for cognitive impairment. *Neuroimage.* 2009; 45:1232–40. [PubMed: 19349237]
125. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Wong C, Ma J, Pradhan K, Tomasi D, Thanos PK, Ferre S, Jayne M. Sleep deprivation decreases binding of [¹¹C]raclopride to dopamine D2/D3 receptors in the human brain. *J Neurosci.* 2008; 28:8454–61. [PubMed: 18716203]
126. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol.* 1988; 54:1063–70. [PubMed: 3397865]
127. Wilson KG, Eriksson MY, D'Eon JL, Mikail SF, Emery PC. Major depression and insomnia in chronic pain. *Clin J Pain.* 2002; 18:77–83. [PubMed: 11882770]
128. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, Bushnell MC, Chizh BA. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci.* 2007; 25:3576–82. [PubMed: 17610577]
129. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010; 23:611–5. [PubMed: 20543676]
130. Zautra AJ, Affleck GG, Tennen H, Reich JW, Davis MC. Dynamic approaches to emotions and stress in everyday life: Bolger and Zuckerman reloaded with positive as well as negative affects. *J Pers.* 2005; 73:1511–38. [PubMed: 16274444]
131. Zautra AJ, Fasman R, Reich JW, Harakas P, Johnson LM, Olmsted ME, Davis MC. Fibromyalgia: evidence for deficits in positive affect regulation. *Psychosom Med.* 2005; 67:147–55. [PubMed: 15673637]
132. Zautra AJ, Johnson LM, Davis MC. Positive affect as a source of resilience for women in chronic pain. *J Consult Clin Psychol.* 2005; 73:212–20. [PubMed: 15796628]
133. Zgierska A, Brown RT, Zuelsdorff M, Brown D, Zhang Z, Fleming MF. Sleep and daytime sleepiness problems among patients with chronic noncancerous pain receiving long-term opioid therapy: a cross-sectional study. *J Opioid Manag.* 2007; 3:317–27. [PubMed: 18290583]
134. Zhang B, Wing Y. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep.* 2006; 29:85. [PubMed: 16453985]
135. Zhang J, Lam SP, Li SX, Tang NL, Yu MWM, Li AM, Wing YK. Insomnia, sleep quality, pain, and somatic symptoms: Sex differences and shared genetic components. *Pain.* 2012; 153:666–73. [PubMed: 22277557]
136. Zohar D, Tzischinsky O, Epstein R, Lavie P. The effects of sleep loss on medical residents' emotional reactions to work events: a cognitive-energy model. *Sleep.* 2005; 28:47–54. [PubMed: 15700720]

Нейропатическая боль до и после COVID-19

По материалам online-дискуссии

Спикеры

Андрей Борисович Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Игорь Алексеевич Строков, канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Частота встречаемости нейропатической боли составляет 6–7 % в популяции разных стран мира. 85–91 % всех нейропатических болевых синдромов — периферические.

Исследование «МЕРИДИАН» Яхно Н.Н. и соавт. [1]

Наряду с симптоматической терапией нейропатической боли очень важно находить пути восстановления поврежденных нервных структур.

Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. Rosenberger D. C. et al. Journal of Neural Transmission, 2020 [2]

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота — единственное патогенетическое средство лечения диабетической полинейропатии с доказанной эффективностью в 9 рандомизированных контролируемых исследованиях. Уровень доказательности — А.

Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Tesfaye S. et al. Diabetes Care. [3]

Согласно данным Федерального регистра Российской Федерации число пациентов с диагностированным сахарным диабетом (СД) составляет более 4,5 млн. Поздним неврологическим осложнением СД является диабетическая полинейропатия (ДПН), которая в 30 % случаев сопровождается выраженным периферическим болевым синдромом нейропатического генеза. На сегодняшний день это 1,1 млн пациентов, которые нуждаются в комплексной фармакотерапии [4].

На фоне неконтролируемого распространения коронавируса SARS-CoV2 (COVID-19) течение хронических заболеваний с вовлечением структур периферической и центральной нервной системы, в частности ДПН, стало более тяжелым, что является прямым следствием подтвержденной нейротропности SARS-CoV2.

В этой ситуации лекарственные средства, обладающие нейропротективным действием, становятся препаратами первого выбора в терапии пациентов с ДПН при высоком риске инфицирования COVID-19, в период заболевания и в процессе реабилитации после перенесенной вирусной инфекции. И в первую очередь это альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК), которая стала «главным героем» исследований, целью которых является поиск новых антиковидных свойств у известных препаратов

ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19 — МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

При преобладании респираторных проявлений COVID-19 в клинической картине заболевания обычно присутствуют симптомы внелегочного поражения, наблюдаемые как во время острой фазы патологического процесса, так и в краткосрочных и долгосрочных осложнениях. Миалгия, боль в суставах, боль в горле, боль в животе, боль в груди и головная боль обычно сопровождают респираторные симптомы, но они также могут возникать как изолированные клинические признаки и не зависеть от тяжести течения COVID-19. Учитывая широкий спектр клинических проявлений и сложность их патогенеза, логично было бы ввести обобщающий термин

«COVID-боль», позволяющий выделить эти симптомы в отдельную главу болезни, которая предполагает механизм-обоснованную терапию обезболивания и восстановления поврежденных структур.

Какие же молекулярные механизмы лежат в основе патофизиологических процессов развития болевых синдромов на фоне COVID-19? В обзоре итальянских исследователей Cascella M. и соавт., опубликованном в Journal of Pain Research в 2021 г. приводятся три возможных варианта развития событий (рис. 1) [5].

• (A) Прямое поражение вирусом периферических нервов и мышц

• (B) Активация макрофагов, синтез цитокинов и хемокинов, поражающих нервы, мышцы, суставы

• (C) Системные аутоиммунные реакции, потенциально способные увеличить частоту хронических болевых синдромов и усугубить ранее существовавшее состояние хронической боли

В систематическом обзоре колумбийских исследователей Guerrero JI и соавт. [6] приведены данные комплексного анализа историй болезни 10 723 пациентов с манифестацией и утяжелением неврологической симптоматики на фоне COVID-19. Поражение центральной и периферической нервной системы COVID-19 было подтверждено с точки зрения патофизиологии,

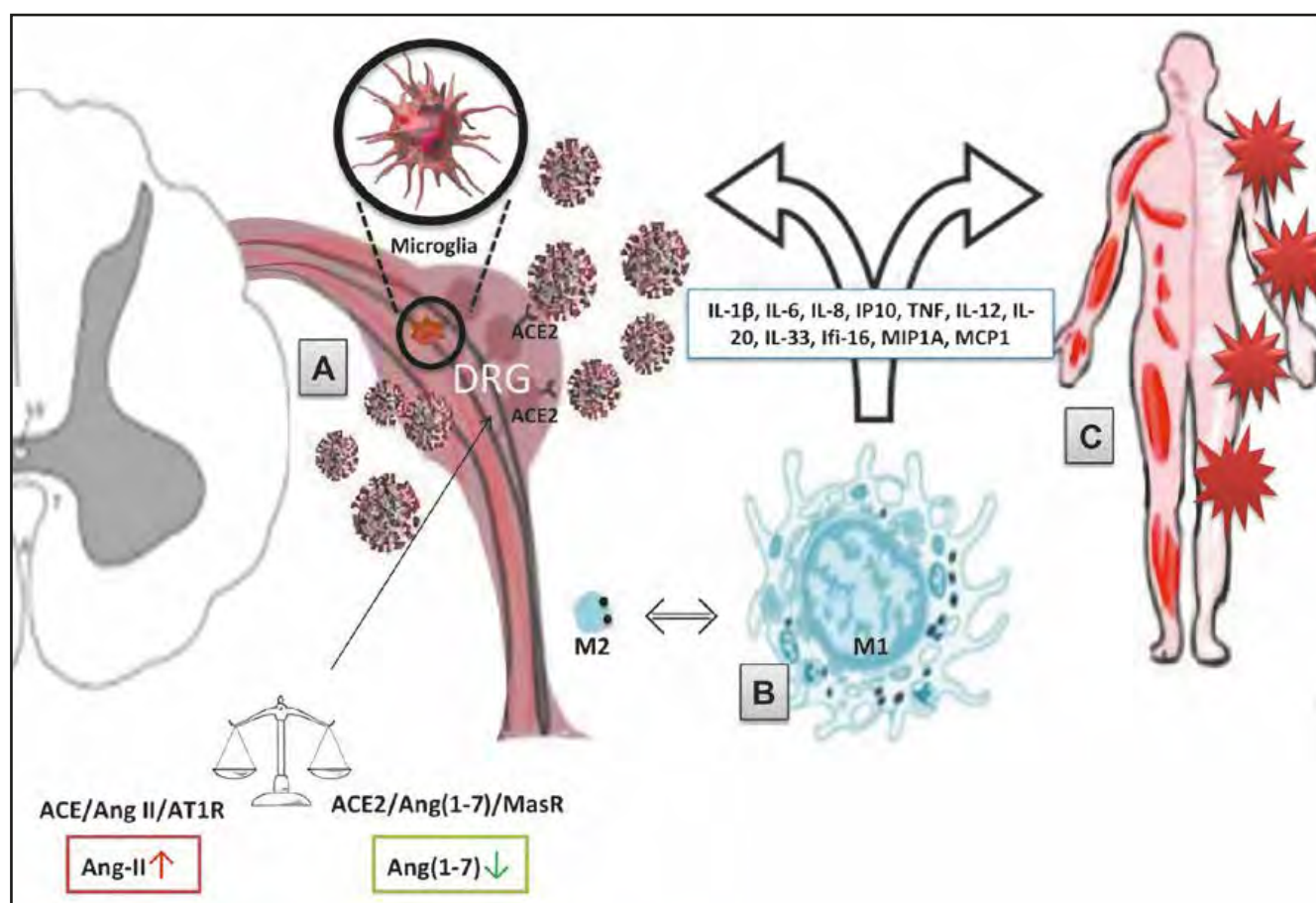


Рис. 1. Возможные молекулярные механизмы развития болевого синдрома при COVID-19 [5]. (A) Путь АПФ2 / РАС (ACE2 / RAS) и прямое повреждение, вызванное вирусом. В ренин-ангиотензиновой системе взаимодействие вирус / рецептор (АПФ2 — ACE2) включает дисбаланс осей АПФ2 / Анг II / PAT1 (ACE2 / Анг II / AT1R) и АПФ2 / Анг (1-7) / MasR (ACE2 / Анг (1-7) / MasR) со снижением уровней АПФ2 (ACE2) на клеточных поверхностях, накопление Анг II (Ang-II) и нарушение антиноцицептивного пути Анг (1-7) (Ang (1-7)). Таким образом, происходит прямое повреждение сенсорных нейронов и/или глиальных клеток. (B) Активация макрофагов. Макрофаги и другие иммунные клетки стимулируют выработку медиаторов воспаления (например, IL-1β, TNF и брадикининов). Эти процессы могут способствовать повреждению сенсорных клеток и привести к хронической боли посредством процессов сенситизации / активации. (C) Распространенное иммуноопосредованное воспаление в основном отвечает за системное повреждение и запуск длительных пост-ковидных программ (включая широко распространенную миалгию и боль в суставах) через периферические и центральные механизмы. Связанные с заболеванием и предрасполагающие факторы способствуют детерминированности повреждения.

Сокращения: РАС (RAS) — ренин-ангиотензиновая система; АПФ2 (ACE2) — ангиотензинпревращающий фермент 2; Анг (Ang) — ангиотензин; PAT1 (AT1R) — рецептор ангиотензина 1; MasR — рецептор Mas; IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли.

клинических проявлений, нейропатологии, нейровизуализации, электрофизиологии и анализа спинномозговой жидкости. Тяжелая нейропатология центрального генеза была выявлена у 86,3 % пациентов (энцефалопатия, ишемические и геморрагические инсульты, менингоэнцефалит, острый обширный энцефаломиелит). Поражения периферической нервной системы зафиксированы у 13,7 % исследуемой группы и включали такие нозологии как синдром Гийена-Барре, множественные мононейропатии, компрессионно-ишемические нейропатии и краниальные нейропатии с преимущественным повреждением VII пары черепно-мозговых нервов. Клиническое течение этих заболеваний в большинстве случаев сопровождается нейропатической болью [6].

Тему нейротропности COVID-19 исследовали Bitirgen G. и соавт., выявив поражение тонких сенсорных волокон роговицы методом конфокальной микроскопии у пациентов, перенесших вирусную инфекцию различной степени тяжести (рис 2). В исследовании была зафиксирована количественная потеря нервных волокон и увеличение числа дендритных клеток, особенно ярко это было проявлено у пациентов с длительным течением COVID [7]. Как известно, патологические изменения в структуре тонких сенсорных волокон являются причиной нейропатической боли. И особенно важно обратить на это внимание в контексте патофизиологических механизмов прогрессирования ДПН, так как в новых условиях пандемии у больных с давно диагностированным СД эти структуры периферической нервной системы подвергаются двойному прессингу — со стороны агрессивных факторов этого заболевания и со стороны «вездесущего» нейротропного COVID-19.

Репрезентативные конфокальные микроскопические изображения центрального базального нервного сплетения роговицы у здорового контрольного участника (А), а также у пациентов с длительным течением (В) и без (С) длительного течения COVID-19.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ В ПОСТ-КОВИДНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

В работе коллектива российских ученых Аветисова С.Э. и соавт. [8] на базе НИИ глазных болезней и Сеченовского университета была изучена возможность ранней диагностики ДПН с помощью лазерной конфокальной микроскопии (КМП), которая является методом объективной визуализации тонких нервных волокон роговицы (НВР), структура которых изменяется у пациентов с СД (рис. 3, 4). В исследовании приняли участие 46 пациентов (85 глаз) с СД 1-го типа (СД1), 24 из которых с субклинической, 22 — с клинической стадией ДПН, 50 пациентов (87 глаз) с СД 2-го типа (СД2), 27 из которых имели субклиническую, 23 — клиническую стадию ДПН. Контрольную группу составили 34 здоровых добровольца (68 глаз). Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, лазерная конфокальная микроскопия с оценкой извитости нервов (вычисление коэффициентов анизотропии ($K\Delta L$) и симметричности направленности нервов [K_{sym}]) и межукулярной асимметрии, электронейромиография и количественное сенсорное тестирование. При анализе результатов КМП было выявлено достоверное уменьшение средних значений $K\Delta L$ в группах пациентов с СД1 и СД2 по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. В группе пациентов с СД1 и субклинической стадией ДПН получены корреляции между коэффициентами извитости нервов роговицы и амплитудами М-ответа малоберцового нерва ($r = 0,73, p \leq 0,02$), большеберцового нерва ($r = 0,58, p \leq 0,01$), резидуальной латентностью ($r = -0,62, p \leq 0,05$), скоростью распространения возбуждения малоберцового нерва ($r = 0,57, p \leq 0,01$). Значения K_{sym} коррелировали с порогом тепловой чувствительности ($r = 0,6, p \leq 0,008$). Среди пациентов с СД2 и субклинической стадией ДПН коэффициент анизотропии ($K\Delta L$) коррелировал со скоростью распространения возбуждения малоберцового нерва ($r = 0,46, p \leq 0,02$),

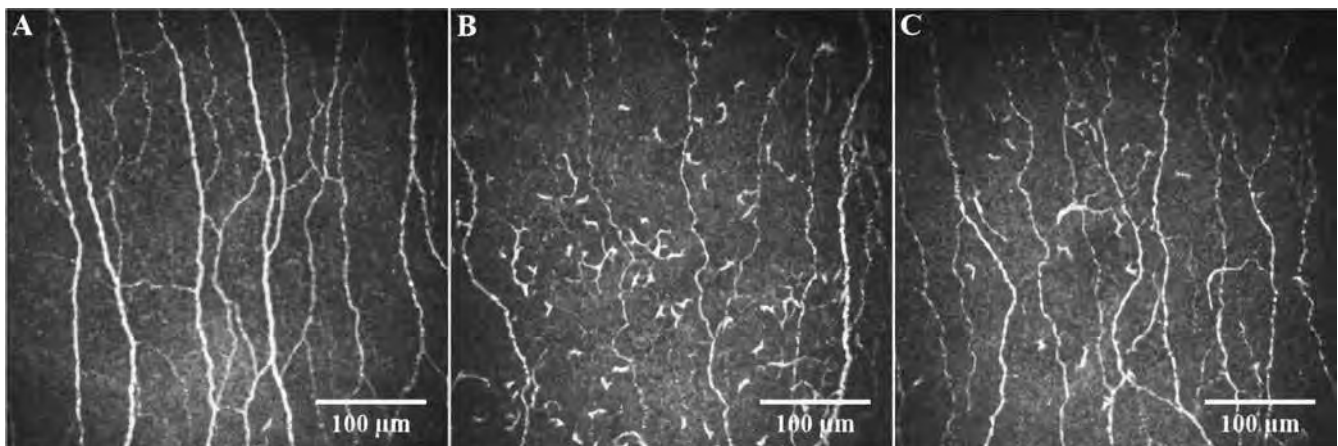


Рис. 2. Поражение тонких сенсорных волокон у пациентов после COVID-19 [7].

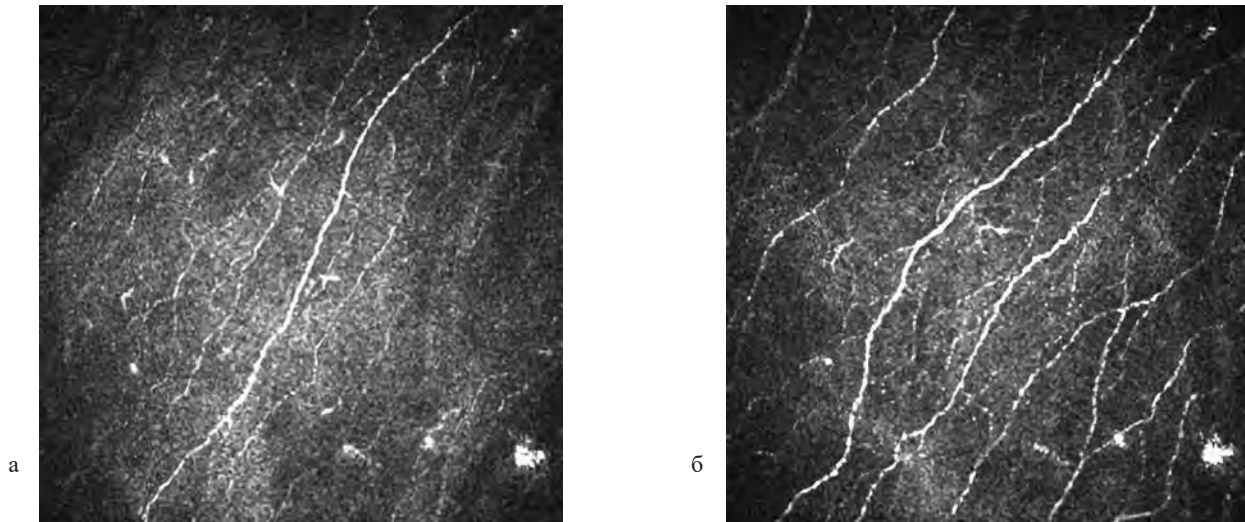


Рис. 3. Конфокальное изображение НВР при СД1 и субклинической стадии ДПН [8].
а — правый глаз ($K_{\Delta L} = 2,99$; $K_{sym} = 0,86$); б — левый глаз ($K_{\Delta L} = 3,47$; $K_{sym} = 0,97$).

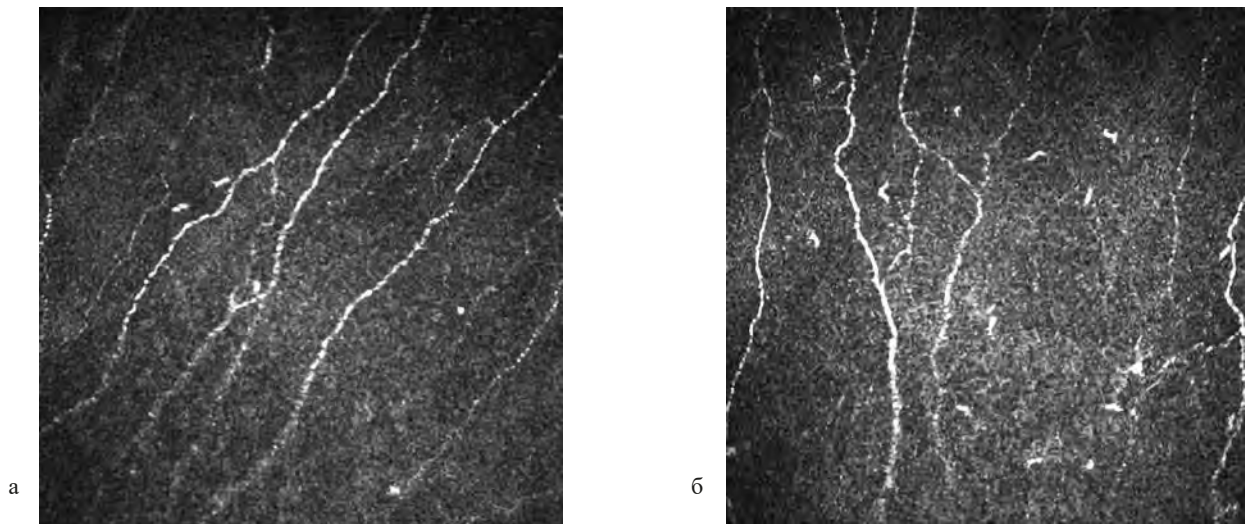


Рис. 4. Конфокальное изображение НВР при СД2 и субклинической стадии ДПН [8].
а — правый глаз ($K_{\Delta L} = 3,54$; $K_{sym} = 0,98$); б — левый глаз ($K_{\Delta L} = 2,62$; $K_{sym} = 0,98$).

М-ответом большеберцового нерва ($r = 0,6$, $p \leq 0,04$), резидуальной латентностью малоберцового нерва ($r = -0,56$, $p \leq 0,05$).

На основании результатов проведенного исследования был сделан вывод — состояние тонких НВР коррелирует с функциональными изменениями периферических нервов. Патологические изменения НВР у больных СД могут быть выявлены на ранней (субклинической) стадии ДПН с помощью метода лазерной КМР и программы анализа извитости нервов роговицы. Визуализация нервных волокон роговицы на основе лазерной КМР позволяет неинвазивно выявлять первые признаки структурных изменений нервных волокон, и в качестве основного критерия оценки изменений предлагается использовать степень их извитости. Метод имеет высокую чувствительность (63 %), специфичность (74 %) и может

быть включен в алгоритм ранней диагностики ДПН как наиболее информативный в определении прогностического риска дальнейшего развития этой патологии [8].

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА — ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ОБЕЗБОЛИВАЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ДПН

В экспериментальных работах Nagamatsu М и соавт. и Stevens MJ и соавт. получены достоверные данные, подтверждающие, что на фоне приема тиоктовой кислоты (АЛК) наблюдается [10, 11]:

- уменьшение выраженности окислительного стресса
- усиление активности антиоксидантных ферментов
- улучшение эндоневрального кровотока

- увеличение скорости проведения возбуждения по нерву

В клинических исследованиях Borgea V и соавт. и Строкова И. А. и соавт. с применением АЛК у пациентов с СД получены подтверждения [12, 13]:

- улучшения состояния системы микроциркуляции
- улучшение эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки
- уменьшение перекисного окисления липидов
- активация фактора транскрипции ядерного фактора κB
- нормализация содержания оксида азота и стресс-белков

На основании результатов проведенных экспериментальных и клинических исследований механизма действия АЛК был сделан вывод, что АЛК действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ДПН. Это позволило сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих ДПН, препаратами АЛК. Лечение начинают с в/в введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. АЛК обычно вводится в течение 5 дней, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза. Результаты исследования эффективности в/в введения АЛК у больных ДПН («Аладдин») свидетельствуют о том, что использование большей дозы при в/в введении нецелесообразно, т. к. результат использования дозы 600 и 1200 мг оказался аналогичным. Более короткие курсы в/в введения АЛК (до 10 инфузий) не позволяют в большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных. После окончания курса инфузий обоснованно назначение в течение 2–3 мес таблетированной формы АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1200 и 1800 мг) в таблетках (по результатам исследования «Сидней-2»), не привело к существенному улучшению состояния пациентов с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось.

В 2010 г. были опубликованы результаты Торонтской группы экспертов по ДПН. При рассмотрении вопроса о целесообразности применения АЛК при дистальной симметричной сенсорно-моторной полинейропатии был сделан вывод: «Альфа-липоевая кислота — единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в девяти рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью с уровнем доказательности — класс А» [14]. И необходимо добавить — начинать лечение ДПН АЛК следует, не дожидаясь полной компенсации СД.

Важным с практической точки зрения является вопрос о возможности АЛК уменьшать болевой

синдром. В последние годы голландскими учеными было опубликовано две работы, посвященные этому вопросу [15, 16]. Они обобщили все имеющиеся в литературе клинические исследования по инфузионному и таблетированному применению АЛК у больных с ДПН. Был сделан вывод, что инфузии 600 мг АЛК в течение 3 недель быстро уменьшают выраженность болевого синдрома при ДПН. Обезболивающая эффективность АЛК при ДПН связана не только с улучшением состояния периферических нервных волокон, относящихся к соматосенсорной системе. В последнее время было выявлено, что АЛК может модулировать Т-тип кальциевых каналов, что изменяет болевую импульсацию [17]. Ранее аналогичные данные были получены в российском исследовании SYDNEY, целью которого было подтвердить оптимальную дозу АЛК 600 мг и максимально эффективный внутривенный путь введения препарата у пациентов с СД1 и СД2 с клинически проявленной ДПН. 120 больных были разделены на две группы — 600 мг АЛК в/в ($n = 60$) и плацебо ($n = 60$). Курс лечения составил 3 недели. Ежедневное тестирование по шкале TSS (Total Symptom Score — Общий счет симптомов) и шкале нейропатических нарушений в нижних конечностях (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs — NIS-LL) продемонстрировало эффективность внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг в отношении позитивной и негативной неврологической симптоматики у этой категории пациентов. Достоверное улучшение показателей по шкале TSS (стреляющая и жгучая боль, онемение во сне, покалывание) в группе АЛК по сравнению с исходным уровнем составило 5,7 балла, а в группе плацебо — 1,8 балла ($p < 0,001$) [18].

ВЫВОДЫ

- Инфузии 600 мг АЛК в течение 3 недель быстро уменьшают выраженность болевого синдрома при ДПН.
- АЛК уменьшает болевой синдром при ДПН за счет улучшения состояния периферических нервных волокон, относящихся к соматосенсорной системе.
- АЛК может модулировать Т-тип кальциевых каналов, что изменяет болевую импульсацию.
- При боли до 3 баллов: по визуально-аналоговой шкале (ВАШ): инфузии АЛК надежно уменьшают выраженность боли.
- При боли более 3 баллов по ВАШ: АЛК + антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин).

Многочисленные исследования и многолетний опыт клинического применения альфа-липоевой

(тиоктовой) кислоты у пациентов с ДПН демонстрируют высокую эффективность в отношении всего комплекса симптомов и благоприятный профиль безопасности при соблюдении рекомендаций по оптимальному дозированию (600 мг), способу применения (в/в) и длительности курса лечения (21 день). А доказанные механизмы нейропротекции позволяют рекомендовать АЛК к более широкому применению в пост-ковидном пространстве.

Оригинальным препаратом альфа-липоевой кислоты для в/в введения на основе трометамоловой соли является Тиоктацид® 600Т. Тиоктацид® БВ — оригинальный препарат альфа-липоевой кислоты для перорального применения с технологией быстрого высвобождения позволяет избежать высокой вариабельности концентрации препарата в плазме крови.

Литература

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чуриканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;(3):10-4.
2. Rosenberger D.C. et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;Apr127(4):589-624.
3. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Malik R, Vinic A, Kempler P, Valensi P et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285-2293.
4. Гурьева И.В., Онучина Ю.С. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения. *Congressus Medicum*. 2016; 18 (12): 103–109.
5. Cascella M., Del Gaudio A., Vittori A. et al. COVID-Pain: Acute and Late-Onset Painful Clinical Manifestations in COVID-19 - Molecular Mechanisms and Research Perspectives. Review. *J Pain Res*. 2021 Aug 10;14:2403-2412.
6. Guerrero JI, Barragán LA, Martínez JD et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infect Dis*. 2021 Jun 2;21(1):515.
7. Bitirgen G., Korkmaz C., Zamani A. et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jul 26; bjophthalmol-2021-319450.
8. Аветисов С.Э., Черненко Н.А., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С. Строков И.А. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии* 2020, Т. 136, №5, с. 155-162.
9. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.
10. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.
11. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000. Т. 130. № 10. С. 437–441.
12. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria // *Free Radic. Biol. Med*. 1999. Vol. 26. № 11–12. P. 1495–1500.
13. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2285–2293.
14. Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N. et al. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? // *The Netherlands J Medicine*. — 2010. — Vol. 68(4). — P. 158–162. 38.
15. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Endocrinology*. — 2012. ID 456279. 8 pages. doi:10.1155/2012/456279.
16. Woo Y.L., Orestes P., Latham J. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway // *J of Neuroscience*. — 2009. — Vol. 29 (30). — P. 9500–9509
17. Давыдов О.С., Яхно Н.Н. и соавт. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. 2018; №4 www.painrussia.ru
18. Ametov AS, Barinov A, Dyck et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):770-6

Симптомы мышечно–скелетной и неврологической боли у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Реферативный перевод

Источник: American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. Volume 101, Number 5, May 2022

Debasish Jena¹, Jagannatha Sahoo¹, Apurba Barman¹, Anil Gupta², Vikas Patel¹

¹ Отделение физиотерапии и реабилитации, больница AIIMS, Бхубанесвар, Индия;

² Кафедра физиотерапии и реабилитации, медицинский Университет им. Короля Георга, Лакхнау, Индия.

Вспышка коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) началась в Ухане, Китай, и 11 марта 2020 г. была объявлена Всемирной Организацией Здравоохранения глобальной пандемией [1]. По состоянию на 10 августа 2021 г. заболевание распространилось более чем на 220 стран и территорий, инфицировано более 202 млн человек во всем мире и умерло более 4,2 млн [2]. COVID-19 резко изменил образ жизни и представляет значительную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире. Это вызвало беспрецедентный интерес исследователей общественного здравоохранения во всем мире и способствовало обширным исследованиям особенностей болезни и стратегий лечения.

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), новым коронавирусом, вызывающим COVID-19, может поражать почти все системы органов, вызывая респираторные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, мышечно-скелетные и неврологические симптомы. Кроме основных клинических проявлений респираторной инфекции, таких как лихорадка, кашель, боль в горле и заложенность носа, распространенным симптомом при COVID-19 является боль [3, 4]. Патологическая физиология боли, связанной с COVID-19, может быть многофакторной и может включать аутоиммунную реакцию на вирус, усиленную выработку

цитокинов и широкое повреждение тканей (например, мышц и суставов) [5]. Кроме того, описаны нейротропные свойства вируса, которые могут объяснить симптомы неврологической боли при COVID-19, включая головные боли и нейропатическую боль [6]. Без лечения боль может стать хронической и значительно сказаться на повседневной активности, что может далее способствовать потере трудоспособности по болезни и снижению качества жизни.

Симптомы острой боли, связанные с COVID-19, можно подразделить на локальные (например, боль в горле или ротоглотке), отдаленные (например, головная боль) или генерализованные (мышечная боль, боль в суставах или конечностях). Головная и мышечная боль являются одним из самых распространенных острых болезненных симптомов и наблюдаются у до 71 % пациентов [6–8]. В недавнем ретроспективном исследовании сообщается, что жалобы на боль в голове и конечностях были самыми частыми [9]. У пациентов с COVID-19 также описана нейропатическая боль [10], хотя данных о ее распространенности и клинических особенностях очень мало. Таким образом, мы хотели напрямую оценить распространенность симптомов мышечно-скелетной и неврологической боли в острую фазу COVID-19 и их зависимость от демографических и клинических характеристик.

МЕТОДЫ

Это перекрестное исследование было проведено на базе специализированного лечебного центра с участием госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 в период с 10 мая 2021 г. по 10 июля 2021 г. Критериями включения был подтвержденный диагноз COVID-19 и возраст от 18 лет. Критериями исключения было наличие хронических болезненных нарушений в анамнезе, известное психиатрическое заболевание, серьезное сопутствующее заболевание, препятствующее участию, и нежелание участвовать. Подтвержденные случаи определяли как лабораторное подтверждение инфекции COVID-19 независимо от клинических признаков и симптомов. Для подтверждения инфекции SARS-CoV-2 использовали полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в реальном времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего для исследования было отобрано 372 госпитализированных пациента с лабораторно подтвержденным COVID-19. 24 пациента в возрасте меньше 18 лет были исключены из исследования. У 44 пациентов было тяжелое заболевание и одно из следующего: необходимость в ИВЛ, сниженный уровень сознания или проблемы с коммуникацией. У 79 пациентов была хроническая боль в анамнезе, а у 12 — сопутствующее психиатрическое заболевание. И наконец, 21 пациент не согласился на участие. Таким образом, после исключения упомянутых выше пациентов в окончательный анализ включили 182 пациентов после подтверждения соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения и получения согласия на участие (рис. 1). Средний возраст участников составил $48,86 \pm 13,98$ лет, преобладали мужчины ($n = 132$, 72,53 %). У 70 участников (38,46 %) ИМТ соответствовал избыточному весу или ожирению, а у оставшихся (61,54 %) он был нормальным. Распределение по тяжести COVID-19 было следующим: 102 легких случая (56,04 %), 62 случая умеренной тяжести (34,07 %) и 18 тяжелых (9,89 %). Самым распространенным сопутствующим заболеванием был сахарный диабет 2 типа, за которым следовала гипертензия. Прочие сопутствующие заболевания, в порядке снижения частоты, включали ишемическую болезнь сердца, хроническое респираторное заболевание, гипотиреоз, новообразование, хроническое заболевание почек, хроническое заболевание печени и другие. Множественные сопутствующие заболевания (≥ 2) присутствовали у 36 участников (19,78 %). Анамнез алкогольной или табачной зависимости был сходным ($n = 20$, 10,99 %) и обе зависимости присутствовали у 15 участников (8,24 %). У 127 пациентов

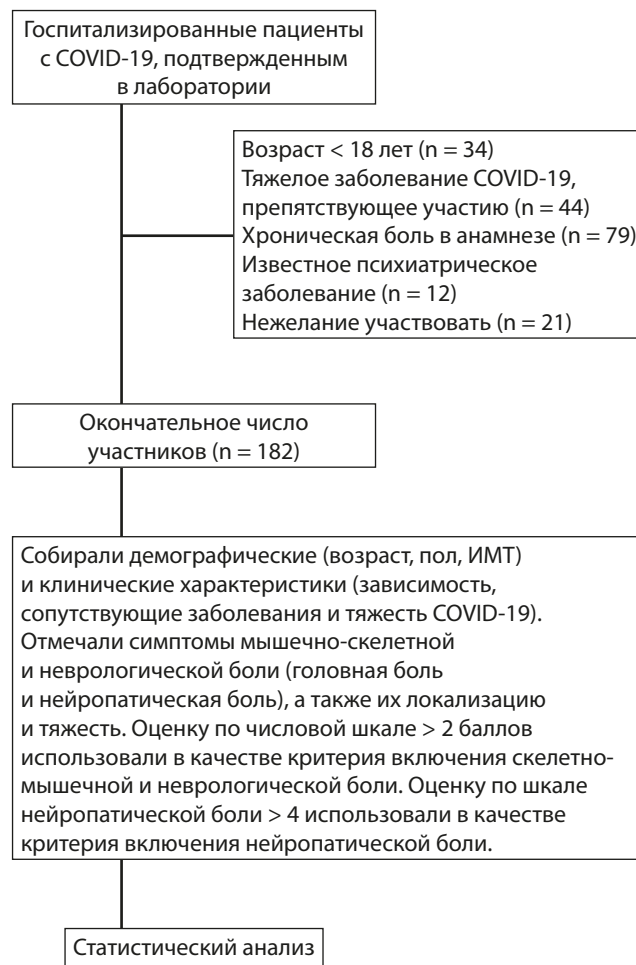


Рис. 1. Схема потока участников.

в анамнезе не было зависимости (69,78 %). Исходные характеристики всех участников кратко представлены в таблице 1. 61,54 % пациентов жаловались на один или более симптомов боли ($n = 112$). Тремя наиболее распространенными симптомами были генерализованная миалгия ($n = 60$, 32,96 %), головная боль ($n = 50$, 27,47 %) и боль в поясничной области ($n = 41$, 22,53 %). Прочие симптомы боли в порядке снижения частоты были следующими: боль в ногах / голени, полиартралгия, боль в колене, боль в кистях, боль в шее / плечах, нейропатическая боль и боль в стопах. Нейропатическая боль присутствовала у 14 участников (7,69 %). Распределение нейропатической боли было следующим: только в верхних конечностях у пяти пациентов, только в нижних конечностях у шести пациентов и диффузная (все конечности и туловище) у трех пациентов. Два пациента жаловались на боль (описывавшуюся как чувство покалывания) в области иннервации срединным нервом, сходно с туннельным синдромом запястья. Диффузная нейропатическая боль (у трех пациентов) описывалась как чувство жжения и/или покалывания булавками и охватывала все тело ниже шеи.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики участников (n = 182)

Средний возраст, лет	48,86 ± 13,98
Пол	
Мужчины	132 (72,53)
Женщины	50 (27,47)
ИМТ, кг/м ²	
Нормальный	112 (61,54)
Избыточный вес	61 (33,52)
Ожирение	9 (4,94)
Тяжесть COVID-19	
Легкая	102 (56,04)
Умеренная	62 (34,07)
Тяжелая	18 (9,89)
Сопутствующие заболевания	109 (59,89)
Сахарный диабет 2 типа	66 (36,26)
Гипертензия	42 (23,08)
Заболевания венечных артерий	14 (7,69)
Хроническое респираторное заболевание	11 (6,04)
Гипотиреоз	10 (5,49)
Новообразование	8 (4,39)
Хроническое заболевание почек	7 (3,85)
Хронические заболевания печени	6 (3,30)
Прочее	11 (6,04)
Несколько (≥ 2 сопутствующих заболеваний)	36 (19,78)
Нет	73 (40,11)
Зависимость	55 (30,22)
От алкоголя	20 (10,99)
От курения	20 (10,99)
Обе	15 (8,24)
Нет	127 (69,78)

Данные представлены как среднее ± СО или n (%).

Таблица 2. Распределение боли и связанных симптомов у участников (n = 182)

Симптомы мышечно-скелетной боли	
Генерализованная миалгия	70 (38,46)
Боль в поясничной области	41 (22,53)
Боль в ногах	19 (10,44)
Полиартралгия	17 (9,34)
Боль в колене	16 (8,79)
Боль в кистях	16 (8,79)
Боль в шее / плечах	15 (8,24)
Боль в стопах	8 (4,39)
Симптомы неврологической боли	
А. Головная боль	50 (27,47)
В. Нейропатическая боль	14 (7,69)
В верхних конечностях	5 (2,75)
В нижних конечностях	6 (3,30)
Диффузная	3 (1,65)
Несколько симптомов боли	
Два симптома	25 (13,74)
Три симптома	15 (8,24)
Четыре и более симптомов	26 (14,29)
Отсутствие симптомов боли	70 (38,46)

Данные представлены как n (%).

Три пациента жаловались на боль (ощущение удара током или покалывания) в области иннервации латеральным кожным нервом бедра. У оставшихся семи пациентов конкретную зону иннервации определить не удалось. Объективную оценку нейропатической боли, включая электродиагностические исследования и рентгенографию, выполнить не удалось из-за ограничений, связанных с COVID-19. 70 участников (38,46 %) не сообщали о симптомах мышечно-скелетной или неврологической боли. Одновременное присутствие четырех или более симптомов боли описано у 26 пациентов (14,29 %). В легких случаях самым распространенным болезненным симптомом была генерализованная миалгия (n = 34, 33,33 %), тогда как в умеренных и тяжелых случаях наиболее распространенной была головная боль (n = 25, 40,32 %, и n = 12, 66,67 %, соответственно). Распределение симптомов боли среди участников показано в табл. 2 и на рис. 2. Анализировали связь между демографическими характеристиками и тяжестью COVID-19. Обнаружена связь между тяжестью COVID-19 и пожилым возрастом, наличием сопутствующих заболеваний и зависимостью в анамнезе (P < 0,05), однако значимой связи с полом и ИМТ участников не обнаружено. Логистический регрессионный анализ показал связь симптомов боли с мужским полом, ИМТ, тяжестью COVID-19 и зависимостью в анамнезе. Четкой связи между наличием симптомов боли и возрастом или сопутствующими заболеваниями обнаружено не было (табл. 3).

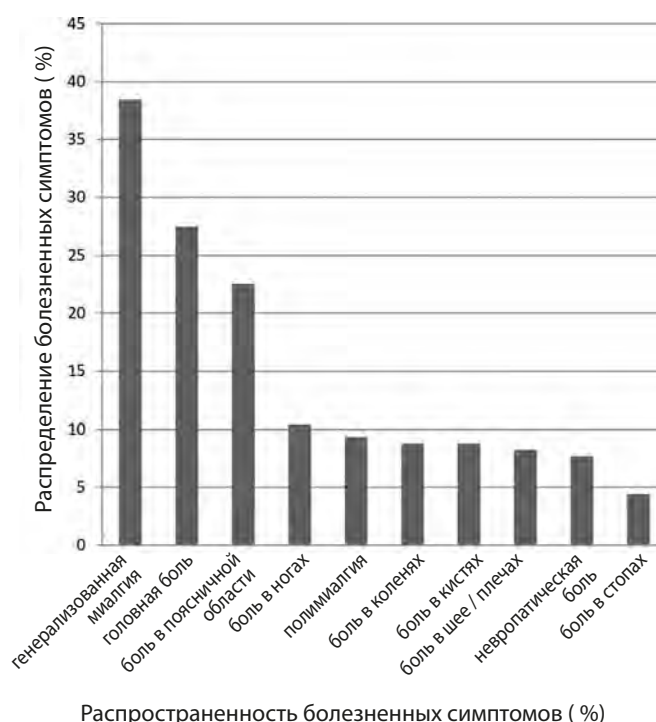
**Рис. 2.** Распределение болезненных симптомов среди участников (n = 182)

Таблица 3. Анализ методом логистической регрессии, показывающий связь между переменными участников и симптомами боли (n = 182)

Переменная	Прогностический показатель	Коэффициент	Станд. ошибка	P	Отнош. шансов	95 % доверит. интервал
Возраст, лет	≥ 60 (в сравн. с < 60)	0,4386	0,4859	0,3667	1,5505	0,5982–4,0187
Пол	Мужской (в сравн. с женским)	1,4688	0,4532	0,0012a	4,3442	1,7871–10,5603
ИМТ, кг/м ²	≥ 25 (в сравн. с < 25)	0,9798	0,4168	0,0187a	2,6641	1,1770–6,0299
Тяжесть COVID-19	Умеренное или тяжелое заболевание (в сравн. с легким)	1,2594	0,3836	0,0010a	3,5233	1,6612–7,4728
Сопутствующие заболевания	Присутствуют (в сравн. с отсутствующими)	0,2618	0,3771	0,4875	1,2993	0,6205–2,7208
Зависимость	Есть (в сравн. с отсутствующими)	1,2408	0,4676	0,0080a	3,4585	1,3831–8,6481

^a P < 0,05 (статистическая значимость).

ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование показало, что значительная пропорция (61,54 %) госпитализированных пациентов с COVID-19 испытывает симптомы острой боли.

Миалгия (локальная или генерализованная) является одним из самых частых болезненных симптомов у пациентов с COVID-19. В недавнем обзоре симптомов при COVID-19 миалгия была пятым по распространенности симптомом [14]. Артралгия — относительно нечастый симптом COVID-19, в недавнем исследовании сообщается о частоте 15,1 %. Частота возникновения миалгии или артралгии различается между исследованиями и достигает 61,0 % случаев [15]. Симптомы скелетно-мышечной боли могут быть прямым результатом повреждения тканей вирусом или вторичными в результате нескольких других факторов. Известно, что рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) широко распространены в костно-мышечной системе [16]. Считается, что эти рецепторы играют центральную роль в проникновении SARS-CoV-2 в клетки костной и мышечной ткани.

Такое непосредственное проникновение через рецепторы АПФ-2 может привести к повреждению костной и мышечной ткани, боли, слабости и усталости, все из которых встречаются при COVID-19 [17–19]. Кроме того, известно, что SARS-CoV-2 может вызвать цитокиновый шторм с участием интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухолей α. Такой цитокиновый шторм может дополнительно индуцировать или усугубить повреждение различных тканей, например мышц и суставов, вызвав боль и связанные симптомы [5]. Мао и соавт. [20] сообщили, что у пациентов с COVID-19 и мышечными симптомами обнаружена большая активность креатининкиназы и лактатдегидрогеназы, чем при отсутствии мышечных симптомов [20]. Другие потенциальные механизмы, способные вызвать мышечно-скелетную

боль, включают вирусный миозит и миопатию, рабдомиолиз и стероидную миопатию [21–23]. Кроме того, поражение центральной нервной системы (ЦНС) вирусом также может проявляться как повреждение костной и мышечной ткани и боль [20].

Головная боль — еще один распространенный болезненный симптом COVID-19, и ее распространенность в прошлых исследованиях варьирует от 6 до 21 % [7]. Сходно с миалгией / артралгией, головная боль может возникнуть в результате непосредственного проникновения вируса в ЦНС или в результате косвенных эффектов вируса. Известно, что вирус способен непосредственно проникать в нервные окончания тройничного нерва в носовой или ротовой полости, что потенциально может вызвать головную боль [24]. Проникновение и повреждение ЦНС подтверждено выделением SARS-CoV-2 из спинномозговой жидкости и секвенированием генома [25]. Кроме того, нейротропность вируса описана как потенциальный механизм прямого поражения нервной системы. Наряду с факторами, связанными с вирусом, возникновению головной боли могут способствовать несколько других провоцирующих факторов. Это может быть психологический стресс из-за социальной изоляции и/или тревожности из-за болезни, нежелательных явлений назначения нескольких лекарств одновременно или длительным использованием маски во время госпитализации. В исследовании Uygun и соавт. [24], проведенном с помощью веб-технологий, головная боль, связанная с COVID-19, часто была длительной, двухсторонней, чаще встречалась у мужчин и была устойчивой к обезболивающим средствам. В настоящем исследовании более высокая распространенность головной боли при заболевании от умеренной до тяжелой степени поддерживает тот факт, что неврологические осложнения чаще встречаются при тяжелой форме COVID-19 [20].

Нейропатическая боль — редкий болезненный симптом COVID-19, на данный момент менее изученный. Сходно с головными болями, нейропатическая боль может быть обусловлена непосредственным внедрением вируса в нервную систему (центральную или периферическую) или иммуноопосредованными реакциями на вирус. SARS-CoV-2 может вызвать дисбаланс между АПФ-2 и ангиотензином II в спинном мозге, который может привести к нейропатической боли. Кроме того, цитокины и хемокины могут привести к активации ноцицептивных чувствительных нейронов, вызвав боль [25]. В дополнение, известно, что длительное положение лежа на животе, которое используется для улучшения оксигенации, вызывает непосредственное повреждение периферических нервов [26]. Прочие хорошо известные неврологические осложнения COVID-19, которые могут привести к нейропатической боли, включают поперечный миелит, синдром Гийена-Барре и др. Кроме того, описаны также случаи смешанной сенсорно-моторной нейропатии у пациентов с COVID-19, ведущей к нейропатической боли [10]. Тем не менее, частота и клинические характеристики нейропатической боли требуют дальнейшего исследования.

При тщательном анализе мы обнаружили прямую связь симптомов боли с мужским полом, зависимостью в анамнезе и тяжестью COVID-19. Преобладание симптомов боли у мужчин можно приписать большей частоте COVID-19 у мужчин и более эффективному иммунному ответу на вирусные заболевания у женщин. Кроме того, половые различия в степени экспрессии АПФ-2 и защитная роль женских гормонов или местоположение гена АПФ-2 на X-хромосоме могут объяснить это расхождение [24]. Связь симптомов боли с тяжестью болезни обусловлена тем, что цитокиновый шторм чаще встречается при тяжелом заболевании COVID-19. В прошлом зависимость в анамнезе (особенно курение), большой ИМТ и сопутствующие заболевания (например, депрессия) связывали с распространенностью болезненных симптомов [27]. Тем не менее, связь этих факторов с болью при COVID-19 еще предстоит установить.

Выводы

Генерализованная миалгия, головная боль и боль в поясничной области — самые распространенные симптомы, связанные с COVID-19. Причина боли многофакторная. Без лечения боль может стать хронической, значительно увеличить бремя болезни и расходы на здравоохранение. Важно, что хроническая боль потенциально мешает реабилитации и замедляет восстановление. Таким образом, потенциальное бремя боли, связанной с COVID-19, нельзя игнорировать, особенно учитывая количество пораженного

населения. Понимание и раннее обнаружение этих разнообразных болезненных симптомов может помочь быстро подобрать лечение. Авторы приветствуют будущие проспективные и систематические исследования по оценке боли, связанной с COVID-19, с дальнейшим изучением факторов риска и сохранения боли после острой фазы болезни.

Литература

1. WHO: WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020; 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed August 10, 2021
2. Johns Hopkins University: Coronavirus resource center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu>. Accessed August 10, 2021
3. Drozdal S, Rosik J, Lechowicz K, et al: COVID-19: pain management in patients with SARS-CoV-2 infection—molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci* 2020;10:465
4. WHO: Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2020
5. Chen G, Wu D, Guo W, et al: Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620–9
6. Liu M, He P, Liu HG, et al: Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia [in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:209–14
7. Tolebeyan AS, Zhang N, Cooper V, et al: Headache in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a narrative review. *Headache* 2020;60:2131–8
8. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, et al: Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000508
9. Şahin T, Ayıldız A, Gencer-Atalay K, et al: Pain symptoms in COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil* 2021;100:307–12
10. Bureau BL, Obeidat A, Dhariwal MS, et al: Peripheral neuropathy as a complication of SARS-CoV-2. *Cureus* 2020;12: e11452
11. Ministry of Health and Family Welfare: Available at: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/ClinicalManagementProtocolforCOVID19dated27062020.pdf>. Accessed August 10, 2021
12. Knox N, Lee CS, Moon JY, et al: Pain manifestations of COVID-19 and their association with mortality: a multicenter prospective observational study. *Mayo Clin Proc* 2021;96:943–51
13. Trigo J, Garcia-Azorin D, Planchuelo-Gómez Á, et al: Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain* 2020;21:94
14. Zhu J, Ji P, Pang J, et al: Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:1902–14
15. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al: Clinical characteristics of refractory coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2021;73: e4208–13
16. Li MY, Li L, Zhang Y, et al: Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020;9:45
17. Ferrandi PJ, Alway SE, Mohamed JS: The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J Appl Physiol* 2020;129:864–7
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506
19. Motta-Santos D, Dos Santos RA, Oliveira M, et al: Effects of ACE2 deficiency on physical performance and physiological adaptations of cardiac and skeletal muscle to exercise. *Hypertens Res* 2016;39:506–12
20. Mao L, Jin H, Wang M, et al: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683–90
21. FanCK, Yieh KM, PengMY, et al: Clinical and laboratory features in the early stage of severe acute respiratory syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:45–53
22. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, et al: Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis* 2004;10:818–24
23. Jin M, Tong Q: Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1618–20
24. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, et al: Headache characteristics in COVID-19 pandemic — a survey study. *J Headache Pain* 2020;21:121
25. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al: Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:995–8
26. Malik GR, Wolfe AR, Soriano R, et al: Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19 — related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth* 2020;125: e478–80
27. Shi Y, Hooten MW, Roberts RO, et al: Modifiable risk factors for incidence of pain in older adults. *Pain* 2010;151:366–71

Руководство 2019 г. Американской Коллегии ревматологии / Фонда борьбы с артритом по лечению остеоартрита кисти, тазобедренного и коленного сустава

Реферативный перевод

Источник: Arthritis Care & Research, Vol. 72, No. 2, February 2020, pp 149–162. DOI 10.1002/acr. 24131

Sharon L. Kolasinski, Tuhina Neogi, Marc C. Hochberg, Carol Oatis, Gordon Guyatt, Joel Bock, Leigh Callahan, Cndy Copenhaver, Carole Dodge, David Felson, Kathleen Gellar, William F. Harvey, Gillian Hawker, Edward Herzig, C. Kent Kwok, Amanda E. Nelson, Jonathan Samuels, Carla Scanzello, Daniel White, Barton Wise, Roy D. Altman, Dana DRenzo, Joann Fontanarosa, Gina Giradi, Mariko Ishimori, Devyani Misra, Amit Aakash Shah, Anna K. Shmagel, Louise M. Thoma, Marat Turgunbaev, Amy S. Turner, James Reston

Руководства и рекомендации, разработанные и/или одобренные Американской Коллегией ревматологии (American College of Rheumatology; ACR), создавались в качестве справочной информации для практики и не являются обязательными для выполнения при лечении конкретного пациента. По мнению ACR, выполнение этих рекомендаций добровольно, и окончательное решение по этому поводу остается за клиницистом, с учетом индивидуальных обстоятельств каждого пациента. Руководства и рекомендации помогают получить благоприятные или желаемые результаты лечения, но не могут гарантировать какого-либо конкретного результата. Руководства и рекомендации, разработанные и одобренные ACR, подлежат периодическому пересмотру по мере совершенствования медицинских знаний, технологии и практики. Рекомендации ACR не должны определять решения по оплате или страхованию. Эти рекомендации не могут в достаточной мере учесть все неопределенности и нюансы лечения пациента.

Американская коллегия ревматологии представляет собой независимое профессиональное медицинское и научное общество, которое не гарантирует, не предписывает или одобряет какие-либо коммерческие продукты или услуги.

Цель. Разработать основанные на доказательствах рекомендации по всестороннему лечению остеоартрита (OA) путем сотрудничества между Американской Коллегией ревматологии (American College of Rheumatology; ACR) и фондом борьбы с артритом (Arthritis Foundation; AF) и обновить рекомендации ACR 2012 г. по лечению OA суставов кисти, тазобедренного и коленного сустава.

Методы. Мы определили клинически значимую популяцию, методы лечения, препарат сравнения, вопросы исхода и решающие исходы при OA. Группа по обзору литературы опубликовала систематический обзор литературы, чтобы подытожить доказательства пользы и вреда доступных методов

образовательной, поведенческой, психосоциальной, физической, психосоматической и фармакологической терапии ОА. Для оценки качества доказательств использовали методологию классификации оценки, разработки и проверки рекомендаций. Группа голосования, состоявшая из ревматологов, специалиста по внутренним болезням, специалистов по физио- и трудотерапии и пациентов, приходила к общему мнению по поводу рекомендаций.

Результаты. На основании имеющихся доказательств были даны настоятельные или условные рекомендации в пользу или против рассмотренных способов лечения. Настоятельные рекомендации даны в пользу физических упражнений, снижения веса пациентов с ОА коленного и/или тазобедренного сустава, у которых есть избыточный вес или ожирение, программ тренировки веры в собственные силы и управления собственной формой, тайцзи, использования трости, ортезов кисти при ОА первого пястно-запястного (ПЗП) сустава, большеберцово-бедренных бандажей при ОА бедренно-большеберцового сустава, местных форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА коленного сустава, внутрисуставных НПВП и инъекционных глюкокортикостероидов при ОА коленного сустава. Условные рекомендации даны по поводу таких методов и средств, как упражнения на равновесие, йога, когнитивно-поведенческая терапия, применение эластичных клейких лент при ОА первого ПЗП сустава, пателлофеморальные бандажи при ОА коленного сустава, иглоукалывание, термические методы, радиочастотная абляция при ОА коленного сустава, местные формы НПВП, внутрисуставные инъекции стероидов и хондроитина сульфата при ОА кисти, местное применение капсаицина при ОА коленного сустава, ацетаминофен и трамадол.

Заключение. Это руководство задает направление для клиницистов и пациентов, принимающих решение по поводу лечения ОА. Клиницистам и пациентам следует совместно принимать решения в соответствии с обстоятельствами, предпочтениями и сопутствующими заболеваниями пациентов. Эти рекомендации не следует рассматривать как повод для ограничения доступа или отказа в лечении.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенная форма артрита, поражающая, по оценкам, 302 млн. людей во всем мире [1–5] и являющаяся ведущей причиной инвалидности в пожилом возрасте. Из суставов конечностей чаще всего поражаются колен-

ные, тазобедренные суставы и суставы кисти. ОА характеризуется патологией всего сустава, в том числе разрушением хряща, ремоделированием кости, формированием остеофитов и воспалением суставов, что приводит к боли, скованности, припухлости и потере нормальной функции сустава.

Так как ОА охватывает десятилетия жизни пациентов, вероятно, что больные ОА получали различное фармакологическое и нефармакологическое лечение, часто комбинированное. В этой работе представлены рекомендации, которыми пациенты и клиницисты смогут руководствоваться при выборе лечения из доступных способов. Определенные принципы лечения применимы ко всем пациентам с ОА (см. «Всестороннее лечение ОА» ниже и рис. 1). Некоторые рекомендации относятся к конкретному суставу (например, тазобедренному, пателлофеморальному, первому пястно-запястному суставу (ПЗП) или к конкретным популяциям пациентов (например, с эрозивным ОА).

МЕТОДЫ

Это руководство от Американской Коллегии ревматологии (ACR) и Фонда по борьбе с артритом (AF) составлено в соответствии с процессом разработки рекомендаций ACR (<https://www.rheumatology.org/Practice-Quaty/Cnical-Support/Cnical-Practice-Guidelines>), с использованием методологии классификации оценки, разработки и проверки рекомендаций (GRADE) для оценки качества имеющихся доказательств и разработки рекомендаций [6]. Порядок действий в случае конфликтующих интересов и раскрытия информации определялся политикой ACR (<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Cnical-Support/Cinical-Practice-Guidelines/Osteoarthritis>). Полное описание методов представлено в дополнительном Приложении 1 (на сайте, посвященном лечению и исследованиям артрита по ссылке <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>).

Коротко, в этой работе участвовало 5 групп: 1) основная руководящая группа, которая наблюдала за выполнением проекта и координировала его, а также создавала черновые варианты описаний клинических характеристик / популяции, способов лечения, препаратов сравнения, исходов (вопросы ПЛСИ, служившие основой для описания доказательства и рукописи); 2) группа обзора литературы, выполнившая поиск литературы и предоставившая данные в форме резюме, а также отчет о доказательствах (доп. Приложение 2, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>); 3) экспертная группа, внесшая вклад в определение масштаба и разработку клинических вопросов / ПЛСИ;

4) группа пациентов и 5) междисциплинарная группа голосования, включавшая ревматологов, специалистов по внутренним болезням, специалистов по физио- и трудотерапии, а также пациентов (доп. Приложение 3, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>).

Это руководство включало начальный обзор литературы, ограниченный публикациями на английском языке, с момента создания баз данных до 15 октября 2017 г., а 1 августа 2018 г. был выполнен повторный поиск и включены актуальные публикации. Исследования, опубликованные после 1 августа 2018 г., не оценивались в этом руководстве. В доп. Приложении 4 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>) показаны термины для поиска и рассмотренные базы данных, а в доп. Приложении 5 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>) описан процесс выбора исследований. Доказательная база для этого руководства создана на основе нашего собственного систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), а не систематических обзоров и мета-анализов, опубликованных другими авторами, как при составлении рекомендаций ACR 2012 года по нефармакологическим и фармакологическим методам лечения ОА суставов кисти, тазобедренного и коленного сустава [7]. Систематические обзоры, опубликованные другими авторами, включали, если, по мнению группы голосования, они содержали дополнительную важную информацию для составления рекомендаций: например, о нежелательных явлениях, которые не всегда выявляются при кратковременных РКИ. При последующих обновлениях этого руководства мы будем рассматривать уже включенные и новые РКИ, опубликованные после завершения обзора литературы для текущей публикации.

Хотя РКИ считаются «золотым стандартом» оценки, они имеют ряд ограничений, которые, как было показано, особенно важно учитывать при составлении окончательных рекомендаций: возможная систематическая погрешность, связанная с публикацией (предпочтительная публикация положительных результатов), недостаточное заслепление и недостаточное применение активных препаратов сравнения и подходящих плацебо-альтернатив. Кроме того, кратковременные РКИ не могут дать достаточной прогностической информации при сложном заболевании, таком как ОА, при котором патофизиологические процессы медленно прогрессируют на протяжении десятилетий.

Мы сосредоточились на возможностях лечения, доступных в США, а применительно к фармаколо-

гической терапии — на препаратах, продающихся как лекарства, то есть исключили большинство пищевых добавок. Мы ограничили свой обзор литературой на английском языке. На сайте www.clinicaltrials.gov мы искали исследования 2 и 3 фазы, достаточно продвинутые и одобренные Управлением по контролю продуктов питания и лекарств (FDA), которые были доступны на момент публикации этого руководства.

Была разработана иерархия мер оценки результата, выраженного в облегчении боли и улучшении функции при ОА, на основании опубликованной литературы [8, 9]. Эта иерархия подробно описана в доп. Приложении 1 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>).

Рекомендации, создаваемые с помощью процесса GRADE, могут быть в пользу или против предложенного вмешательства, и настоятельными либо условными [10, 11]. Сила рекомендации основывается на 70 % согласия между членами группы голосования. Большая часть доказательств были косвенными (не относились конкретно к вопросам ПЛСИ, как описано) и имели качество от низкого до умеренного [12, 13]. Группа голосования давала настоятельные рекомендации, если существовали веские доказательства эффективности и польза очевидно перевешивала риски и трудности. Таким образом, настоятельные рекомендации означают, что группа голосования уверена, что желаемые эффекты после выполнения рекомендации перевешивают потенциальные нежелательные явления (или наоборот), таким образом, порядок действий предполагает их применение ко всем или почти всем пациентам, и только небольшая пропорция пациентов не захочет следовать рекомендации.

Группа голосования давала *условные рекомендации*, если качество доказательств было доказанно низким или очень низким и/или соотношение пользы и вреда / сложностей было достаточно близким, поэтому особенно важно, чтобы клиницисты принимали решения совместно с пациентами. Условные рекомендации — те, которые выбрало бы большинство информированных пациентов, однако некоторые бы отказались [14, 15]. Таким образом, условные рекомендации особенно зависят от параметров и предпочтений и всегда требуют совместного решения, с полным и четким объяснением пользы, рисков и проблем таким языком и в таком контексте, чтобы это было понятно пациенту. Если даются рекомендации по конкретному подходу, подробности и ссылки, относящиеся к такому подходу, можно посмотреть в отчете о доказательствах (доп. Приложение 2, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>).

РЕЗУЛЬТАТЫ / РЕКОМЕНДАЦИИ

Всесторонний план лечения ОА

Всесторонний план лечения ОА конкретного пациента с ОА может включать образовательные, поведенческие, психосоциальные и физические методы, а также местные, внутренние и внутрисуставные формы лекарственных препаратов. Рекомендации подразумевают надлежащее применение физической, психосоциальной и/или фармакологической терапии под руководством соответствующего специалиста. Цели лечения и принципы осуществления этих целей применимы к самым разным пациентам. Однако некоторым пациентам в некоторые моменты времени для контроля симптомов может быть достаточно одного физического, психосоциального, психосоматического или фармакологического способа; для других можно применять несколько методов последовательно или в сочетании. Виды лечения и порядок их применения зависят от каждого конкретного случая. Обзор общего подхода к лечению ОА с рекомендуемыми вариантами показан на рис. 1, но без конкретной иерархии одного метода по отношению к другим, кроме силы рекомендаций. На рис. 2 кратко показаны способы, которые не рекомендуются.

Принимая решение о лечении, необходимо учитывать личные убеждения и предпочтения пациента, а также состояние его здоровья. Это руководство применимо к пациентам с ОА без конкретных противопоказаний к рекомендованному лечению. Однако, каждого пациента необходимо обследовать на наличие нарушений, таких как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, риск желудочно-кишечных кровотечений, хроническое почечное заболевание или другие сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на риск побочных явлений определенных фармакологических препаратов, а также травмы, тяжесть заболевания, хирургический анамнез и доступ и доступность услуг (транспорт, расстояние, возможность взять отпуск на работе, стоимость, страховое покрытие), которые могут повлиять на выбор физических, психологических и психосоматических подходов. Подразумевается, что такая оценка должна проводиться до составления окончательного индивидуального плана лечения. При выборе между вариантами фармакологической терапии лечение должно начинаться со способа с наименьшим системным воздействием или токсичностью.

Пациенты могут испытывать ряд дополнительных симптомов в результате боли и функциональных ограничений, возникающих вследствие ОА и/или сопутствующих заболеваний. К ним относятся

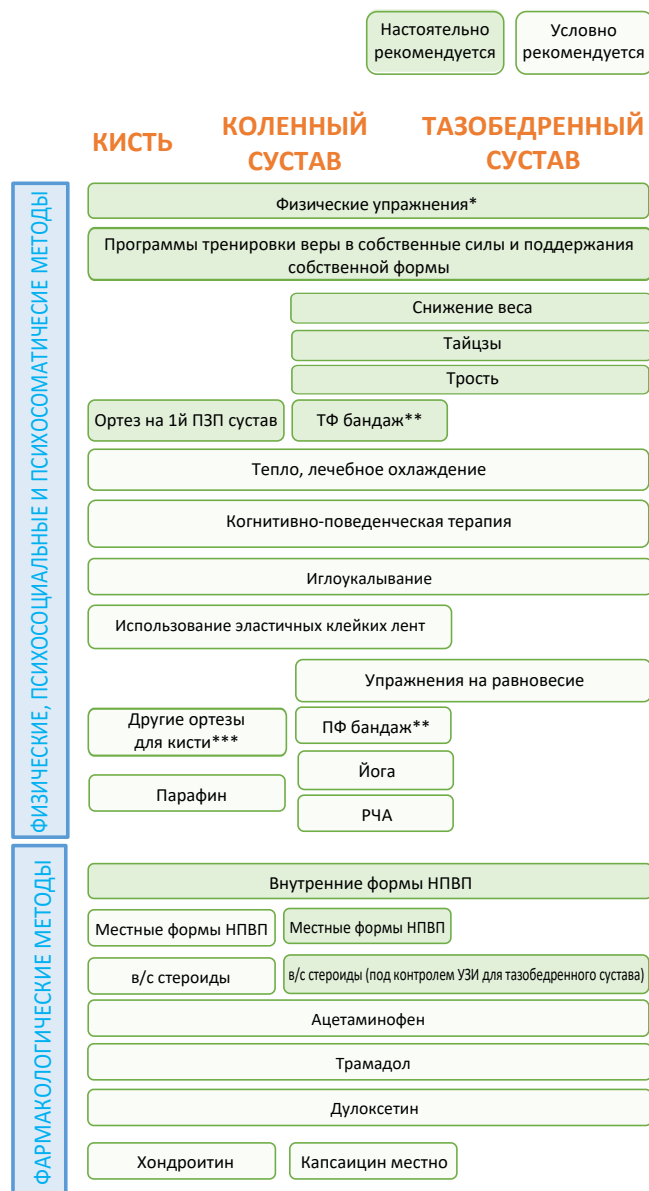


Рис. 1. Рекомендованные методы терапии остеоартрита (ОА). Показаны настоятельно и условно рекомендуемые подходы к лечению ОА кисти, коленного и/или тазобедренного сустава. На рисунке не показана иерархия в пределах категорий, учитывая, что можно использовать разные варианты (в том числе повторно) через разное время на протяжении болезни пациента. * — Физические упражнения при ОА коленного и тазобедренного суставов могут включать ходьбу, упражнения на развитие силы, нервно-мышечные тренировки и упражнения в воде, без иерархии по отношению друг к другу. Физические упражнения, выполняемые под наблюдением специалиста, дают лучшие результаты. ** — Рекомендации по коленному бандажу: тибιοфemorальный (ТФ) бандаж при ТФ ОА (настоятельно рекомендуется), пателлофemorальный (ПФ) при ПФ ОА (условно рекомендуется). *** — Рекомендации по ортезу кисти: первый пястно-запястный сустав (ПЗП) — неопреновые или жесткие ортезы при ОА ПЗП сустава (настоятельно рекомендуются), ортезы на другие суставы кисти (условно рекомендуются). РЧА — радиочастотная абляция; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; в/с — внутрисуставной.

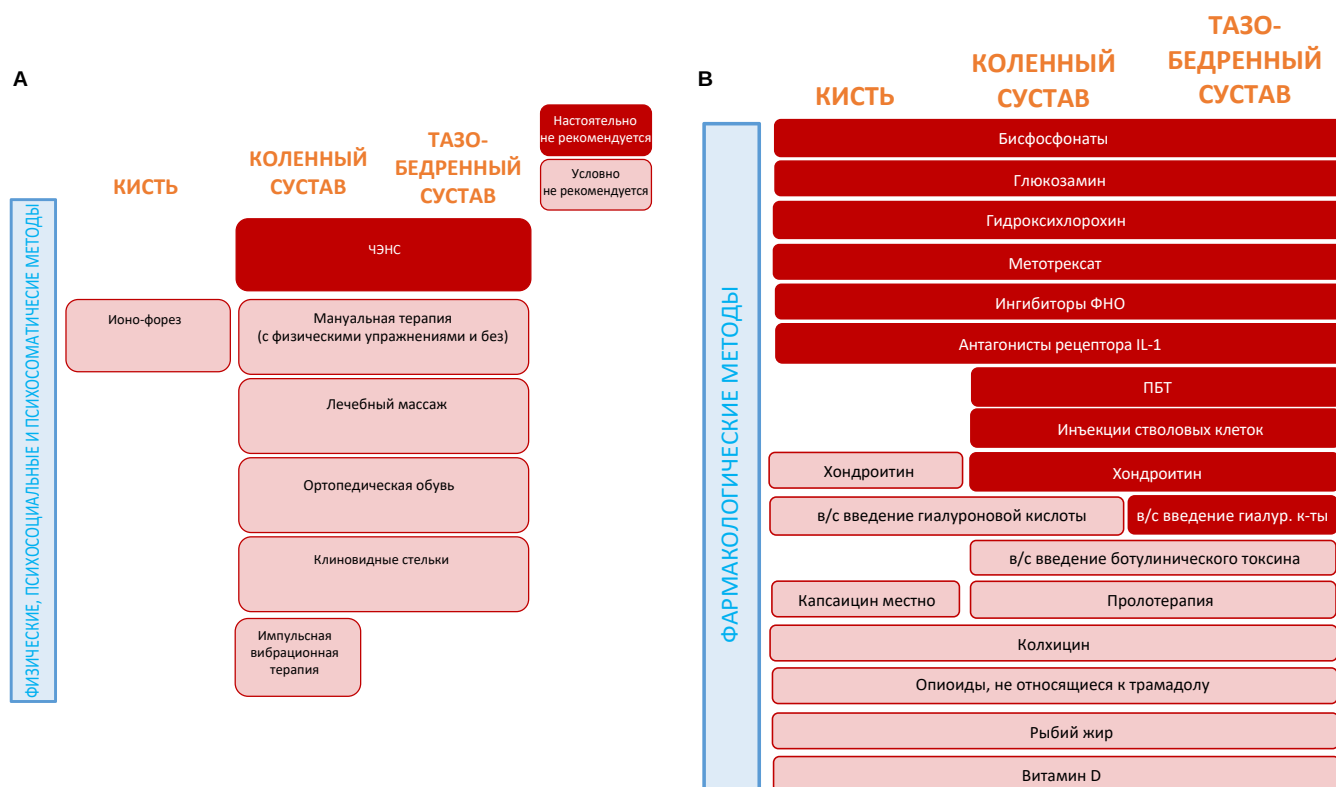


Рис. 2. Не рекомендуемые методы лечения (физические, психосоциальные и психосоматические способы [А] и фармакологические способы [Б] при остеоартрите кисти, коленного и/или тазобедренного сустава. На этом рисунке не показана иерархия между категориями. ЧЭНС — чрескожная электронейростимуляция; ФНО — фактор некроза опухолей; IL-1 — интерлейкин-1; ПБТ — плазма, богатая тромбоцитами; в/с — внутрисуставной.

ся расстройства настроения, такие как депрессия и тревожность, изменения сна, хроническая распространенная боль и нарушение навыков, помогающих справиться со своим состоянием. Группа пациентов отметила более широкое влияние ОА на эти сопутствующие нарушения, что особенно важно учитывать при выборе между способами лечения, и лучше всего в таких случаях применять мультимодальную терапию для облегчения боли, чем назначать один препарат. Меры, направленные на улучшение настроения, снижение стресса, бессонницы, нормализацию веса и улучшение физической формы могут повысить общее благополучие пациента и успешность лечения ОА. Действительно, методы, доказавшие свою эффективность для облегчения хронической боли, могут быть полезны при ОА [17] несмотря на отсутствие специфических данных о пациентах с ОА.

Если не указано иное, рекомендации по физической, психосоциальной и психосоматической терапии подразумевают, что эти методы будут добавлены к обычному лечению пациента. В целях этого руководства обычное лечение включает применение максимально рекомендованных и хорошо переносимых доз безрецептурных внутренних форм НПВП и/

или ацетаминофен, что в целом явным образом разрешено на основании клинических исследований нефармакологических методов.

Физические, психосоциальные и психосоматические способы (табл. 1)

Во время анализа GRADE клинические исследования физических и психосоматических методов часто классифицировались как имеющие доказательства низкого качества, так как заслепление в отношении активного лечения не всегда было возможным. Из-за этого преобладали условные рекомендации физических методов и психосоматических подходов. Инструкции по физической и трудотерапии помогают и часто необходимы для правильного начала и поддержания физической активности в рамках лечения ОА. В дополнение к физическим упражнениям, специалисты по физио- и трудотерапии часто включают в свою практику тренировку веры в собственные силы и управления собственной формой, термическую терапию, инструкции по применению и подбор лонгет и бандажей. Направление на физиотерапию и/или трудотерапию будет полезно большинству пациентов с ОА на разных стадиях их болезни.

Таблица 1. Рекомендации по физической, психосоциальной и психосоматической терапии при остеоартрите кисти, коленного и тазобедренного сустава

Вид лечения	Сустав		
	Кисть	Коленный	Тазобедренный
Физические упражнения			
Тренировка равновесия			
Снижение веса			
Программы тренировки уверенности в своих силах и управления собственной формой			
Тайцзы			
Йога			
Когнитивно-поведенческая терапия			
Трость			
Тибиофemorальные коленные бандажи		(тибио-фemorальный)	
Пателлофemorальные коленные бандажи		(пателло-фemorальный)	
Применение лент	(первый пястно-запястный)		
Ортез кисти	(первый пястно-запястный)		
Ортез кисти	(другие суставы)		
Модифицированная обувь			
Латеральные и медиальные клиновидные стельки			
Иглоукалывание			
Термальные методы			
Парафин			
Радиочастотная абляция			
Лечебный массаж			
Мануальная терапия с упражнениями/без			
Ионофорез	(первый пястно-запястный)		
Импульсная вибрационная терапия			
Чрескожная электронейростимуляция			
Настоятельно рекомендуется			
Условно рекомендуется			
Настоятельно не рекомендуется			
Условно не рекомендуется			
Рекомендация отсутствует			

Физические упражнения настоятельно рекомендуются при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Хотя физические упражнения настоятельно рекомендуются всем больным ОА, доказательств пользы упражнений при ОА коленного или тазобедренного сустава намного больше, чем при ОА суставов кисти, и исследованные типы упражнений гораздо разнообразнее. Хотя пациенты и медицинские работники ищут рекомендаций «лучших» упражнений и идеальных доз (длительности, интенсивности и частоты), имеющихся доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать конкретные лечебные упражнения. Общие рекомендации, предлагающие одну форму упражнений вместо другой, основываются главным образом на мнении специалистов. Значительный пласт литературы (см. отчет о доказательствах, доп. Приложение 2 [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>]) поддерживает разнообразные типы физических упражнений и дает

основания полагать, что подавляющее большинство пациентов с ОА может выполнять какую-либо форму физических упражнений и получать от этого пользу в виде облегчения боли и улучшения функции. Давая рекомендации относительно физических упражнений для пациентов, необходимо уделить особое внимание предпочтениям пациента и доступности; оба этих фактора могут стать значимыми препятствиями для участия. Если пациент не смог найти определенную приемлемую форму физических упражнений или не может позволить себе заниматься упражнениями или организовать транспорт, вероятно, что рекомендация заниматься такими упражнениями не принесет ему пользы.

В большинстве исследований, в которых оценивалась роль аэробных упражнений в лечении ОА, самой распространенной формой физической активности была ходьба по беговой дорожке или групповая ходьба в помещении под руководством инструктора. В других исследованиях группа занималась на вело-

тренажерах под наблюдением инструктора. Упражнения, направленные на развитие силы, включали применение изокинетических силовых тренажеров, тренировку с сопротивлением со специальными приспособлениями, такими как эластичные ленты, либо без сопротивления, а также изометрические упражнения. Нейромышечная тренировка разработана для борьбы с мышечной слабостью, сниженным сенсомоторным контролем и функциональной нестабильностью, в частности, при ОА коленного сустава, с серией динамических маневров повышенной сложности. Водные упражнения часто включают аспекты аэробных упражнений и упражнений на повышение амплитуды движений в суставе с низкими ударными нагрузками.

В литературе нет данных о специфической иерархии этих разных форм физических упражнений. Пациенты-участники группы пациентов и группы голосования выразили обеспокоенность по поводу того, что пациенты, испытывающие боль, неохотно занимаются физическими упражнениями. Универсальный общепринятый уровень боли, при котором пациенту следует или не следует заниматься физическими упражнениями, не установлен, поэтому для определения необходимости в программе физических упражнений рекомендуется подход, основанный на здравом смысле и совместном решении лечащего врача и пациента. Однако в клинических исследованиях физических упражнений при ОА участвовали также пациенты с болью и функциональными ограничениями из-за ОА, и было показано улучшение определенных параметров ОА; таким образом, вероятно, что эти результаты можно обобщить на большинство пациентов, испытывающих боль вследствие ОА.

Хотя в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать какую-либо предпочтительную форму физических упражнений, вероятно, что наибольшую пользу пациентам принесет наиболее конкретная рекомендация, а не просто совет заняться физическими упражнениями. Учитывая разнообразие доказательных методов лечебной физкультуры, показавших свою эффективность для облегчения боли и улучшения функции при ОА, всем пациентам следует рекомендовать какую-либо форму физических упражнений в качестве центрального звена плана их лечения. Вероятно, что для конкретного пациента наибольшую роль будут играть индивидуальные предпочтения, доступность и возможность. В целом, программы физических упражнений эффективнее, когда выполняются под наблюдением специалиста, часто физиотерапевта, иногда в группе, а не индивидуально дома. Также отмечена тенденция к большей эффектив-

ности при сочетании с тренировкой уверенности в своих силах и поддержания своей формы, либо программами снижения веса.

Устройства наблюдения или оценка состояния седечно-сосудистой системы и тренированности мышц до и после программы применялись в малом числе исследований, таким образом, цели использования этих устройств или оценок не установлены. Необходимы дополнительные исследования, чтобы разработать конкретные рекомендации по физическим упражнениям, чтобы пациент и медицинский работник могли подбирать виды лечебной физкультуры более индивидуализировано.

Упражнения на равновесие условно рекомендованы пациентам с ОА коленного и/или тазобедренного сустава.

Упражнения на равновесие включают те, которые повышают способность контролировать и стабилизировать положение тела (Американская ассоциация физиотерапии: <http://www.apta.org/BalanceFalls/>). Хотя можно ожидать, что упражнения на равновесие помогут снизить риск падений у больных ОА, до настоящего времени не проводилось РКИ для оценки такого результата в данной популяции, и низкое качество доказательств в пользу упражнений на равновесия позволяет дать лишь условные рекомендации по назначению таких упражнений.

Больным ОА коленного и/или тазобедренного сустава с избыточным весом или ожирением настоятельно рекомендуется снижение веса.

Обнаружена зависимость между степенью снижения веса и степенью облегчения симптомов или улучшения функции у больных ОА [18]. Потеря > 5 % веса может быть связана с изменениями клинических и механических параметров. Более того, клинически значимая польза продолжает повышаться при потере 5–10 %, 10–20 % и > 20 % веса. Эффективность снижения веса для облегчения симптомов ОА повышается при сопутствующем применении программы упражнений.

Программы тренировки веры в собственные силы и управления собственной формой настоятельно рекомендуются пациентам с ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Хотя величина эффекта обычно небольшая, исследования неизменно показывают пользу участия в программах тренировки веры в собственные силы и управления своей формой, а риски при этом минимальны. В этих программах используется мультидисциплинарный групповой формат, сочетающий сеансы выработки навыков (постановка целей, решение проблем, позитивное мышление), образование, посвященное заболеванию, действию лекарств и побочным явлениям, меры по защите суставов, цели,

направленные на поддержание физической формы и упражнения. Сеансы, которые могут быть очными или онлайн, могут вести представители специалистов по образованию в области здравоохранения, инструкторов по физической подготовке, сертифицированных Национальной комиссией по сертификации, медсестер, физиотерапевтов, специалистов по трудотерапии, терапевтов и пациентов. В рассмотренных исследованиях сеансы обычно проводились 3 раза в неделю, однако частота могла быть от 2 до 6 раз в неделю.

Тайцзы настоятельно рекомендуется при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Тайцзы — традиционная китайская психофизическая практика, сочетающая медитацию с медленными, осторожными, грациозными движениями, глубоким диафрагмальным дыханием и расслаблением. Эффективность тайцзы может отражать целостный подход этой практики к развитию силы, равновесия и профилактике падений, а также борьбе с депрессией и управлению собственной формой.

Йога условно рекомендуется пациентам с ОА коленного сустава

Йога — психофизическая практика, берущая начало из древнеиндийской философии и обычно сочетающая в себе физические упражнения в виде поз, техники дыхания, медитацию и расслабление (Национальный центр дополнительной и интегративной медицины [NCCIH <https://nccih.nih.gov/health/yoga>]). Хотя она изучена гораздо меньше, чем тайцзы, возможно, что йога будет полезна при ОА за счет сходного сочетания физических и психологических факторов. Из-за недостатка данных дать рекомендации о применении йоги в качестве вспомогательного способа облегчения симптомов ОА не представляется возможным. Оценить другие психофизические практики не представлялось возможным из-за недостаточных доказательств, а также отсутствия стандартных определений определенных методов (гипноз, цигун).

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) условно рекомендуется при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

В литературе есть значительный пласт публикаций [19, 20], поддерживающий применение КПТ при состояниях с хронической болью, и возможно, что КПТ актуальна для лечения ОА. Исследования показали облегчение боли, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, улучшение настроения, снижение утомления, повышение функциональных возможностей и работоспособности при других заболеваниях, не относящихся к ОА. Имеются ограниченные доказательства, что КПТ способна снизить

боль при ОА [21]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, связана ли польза при ОА с изменениями настроения, сном, способностью справиться с болью или другими факторами, которые могут присутствовать одновременно или быть обусловленными ОА [22].

Трость настоятельно рекомендуется при ОА коленного и/или тазобедренного сустава, когда заболевание 1 или нескольких суставов сильно сказывается на способности передвигаться, стабильности суставов или вызывает боль в такой степени, что требуется вспомогательное приспособление.

Тибиофemorальные бандажи на колено настоятельно рекомендуются пациентам с ОА, у которых поражение одного или обоих коленных суставов сильно сказывается на способности передвигаться, стабильности суставов или вызывает боль в такой степени, что требуется вспомогательное приспособление, и которые готовы мириться с неудобствами, связанными с бандажом.

Пателлофemorальные бандажи условно рекомендуется при ОА пателлофemorального сустава, когда поражение 1 или обоих коленных суставов сильно сказывается на способности передвигаться, стабильности суставов или вызывает боль в такой степени, что требуется вспомогательное приспособление.

Эта рекомендация условна в связи с вариативностью результатов опубликованных исследований и сложностью для некоторых пациентов терпеть неудобства, связанные с ношением таких бандажей. Вероятно, что для оптимального лечения с помощью коленного бандажа необходимо, чтобы клиницисты были знакомы с разными типами бандажей, которые должны быть доступны, и имели опыт их подбора. Члены группы голосования из пациентов очень подчеркивали важность координации лечения между медицинскими работниками, оказывающими первичную помощь, специалистами и поставщиками бандажей.

Применение клейких эластичных лент условно рекомендуется пациентам с ОА коленного сустава и/или первого ПЗП сустава.

При этом сохраняется амплитуда движений в суставе, на который наложена лента, в противоположность бандажу, который фиксирует сустав в одном положении. В опубликованных исследованиях изучались различные продукты и способы применения, однако так как заклеивание в таких случаях невозможно, качество доказательств недостаточно.

Ортезы кисти настоятельно рекомендуются пациентам с ОА первого ПЗП сустава.

Ортезы кисти условно рекомендуются пациентам с ОА других суставов кисти.

Выпускается ряд механических поддерживающих приспособлений, включая пальцевые ортезы, кольцевые лонгеты, жесткие и неопреновые ортезы, некоторые из которых предназначены для конкретных суставов (например, первого ПЗП сустава, отдельных суставов пальцев, запястья), а некоторые поддерживают всю кисть. Кроме того, могут быть полезны перчатки за счет тепла и компрессии суставов кисти. Данных, чтобы рекомендовать какой-либо тип ортеза по сравнению с другими типами для кисти, недостаточно. Возможно, что пациентам, рассматривающим такие способы, будет полезна консультация специалиста по трудотерапии.

Ортопедическая обувь условно не рекомендуется пациентам с ОА коленного и/или тазобедренного сустава.

Модификации обуви могут использоваться для изменения биомеханики нижних конечностей и походки. Тогда как оптимально подобранная обувь, вероятно, очень важна для больных ОА коленного и/или тазобедренного сустава, на основании имеющихся исследований не представляется возможным установить оптимальный тип обуви, чтобы улучшить конкретные результаты у больных ОА коленного или тазобедренного сустава.

Латеральные и медиальные клиновидные стельки условно не рекомендуются для пациентов с ОА коленного и/или тазобедренного сустава.

В литературе, доступной на данный момент, не описано четких доказательств эффективности латеральных или медиальных клиновидных стелек.

Иглоукальвание условно рекомендуется при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Несмотря на большое число исследований, посвященных иглоукальванию при ОА, данные о его эффективности по-прежнему противоречивы. При этом возникают проблемы, связанные с надлежащим заслеплением, достоверностью контрольных плацебо-процедур, размером выборки, величиной эффекта и предшествующими ожиданиями. Возможно, что вариабельность результатов РКИ и мета-анализов частично обусловлена различиями в типе контролей и интенсивности используемых контрольных вмешательств. Кроме того, наблюдаемая польза иглоукальвания исходит из значительного эффекта зависимости от условий плюс незначительных различий в результатах «истинного» и «плацебо»-иглоукальвания. Последние имеют такую же величину, как различие эффекта полной дозы ацетаминофена и плацебо. Наибольшее число исследова-

ний с положительными результатами и наибольшей величиной эффекта выполнено с участием больных ОА коленного сустава. Исследования и мета-анализы с положительными результатами также опубликованы при ряде других болезненных состояний и показали, что иглоукальвание эффективно для обезболивания. Хотя «истинную» величину эффекта сложно установить, риск вреда минимален, поэтому группа голосования дала условную рекомендацию.

Термические методы (местное приложение тепла или холода) условно рекомендуются при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Способы термического воздействия в опубликованной литературе значительно варьируют и включают влажное тепло, диатермию (тепловое электрическое воздействие), ультразвук, а также горячие и холодные компрессы. В исследованиях с диатермией или ультразвуком была выше вероятность наличия контрольной группы с плацебо-процедурой, чем при других способах воздействия теплом. Неоднородность способов и кратковременность результата стали причиной условной рекомендации.

Парафин, дополнительный способ тепловой терапии для кистей рук, условно рекомендуется при ОА суставов кисти.

Радиочастотная абляция условно рекомендуется пациентам с ОА коленного сустава.

Ряд исследований показал потенциальную пользу различных техник абляции для облегчения боли, но из-за неоднородности техник и использовавшихся контролей и отсутствия долговременных данных о безопасности эта рекомендация условная.

Лечебный массаж условно не рекомендуется пациентам с ОА коленного и/или тазобедренного сустава.

Лечебный массаж охватывает ряд техник, направленных на воздействие на мышцы и другие мягкие ткани (NCCH: <https://nccih.nih.gov/health/massage/massageintroduction.htm#hed2>). Исследованиям, посвященным массажу, присущ высокий риск систематической погрешности, они включали малое число пациентов и не показали пользы при оценке по специфическим для ОА параметрам. Пациенты-участники группы пациентов и группы голосования отметили, что некоторые исследования показали положительные результаты и минимальный риск, и были уверены, что лечебный массаж полезен для облегчения симптомов [23]. Тем не менее, на основании имеющихся доказательств, в частности, при ОА, использовать массаж для облегчения симптомов ОА условно не рекомендуется, хотя группа голосования признала, что массаж может иметь другие преимущества.

Таблица 2. Рекомендации по фармакологическому лечению остеоартрита кисти, коленного и тазобедренного сустава

Вид лечения	Сустав		
	Кисть	Коленный	Тазобедренный
Местные формы нестероидных противовоспалительных препаратов			
Капсаицин местно			
Внутренние формы нестероидных противовоспалительных препаратов			
Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов			
Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов под контролем УЗИ			
Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов по сравнению с другими инъекциями			
Ацетаминофен			
Дулоксетин			
Трамадол			
Опиоиды, не относящиеся к трамадолу			
Колхицин			
Рыбий жир			
Витамин D			
Бисфосфонаты			
Глюкозамин			
Хондроитина сульфат			
Гидроксихлорохин			
Метотрексат			
Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты	(первый пястно-запястный)		
Внутрисуставные инъекции ботулинического токсина			
Пролотерапия			
Плазма, обогащенная тромбоцитами			
Инъекции стволовых клеток			
Биологические препараты (ингибиторы фактора некроза опухолей, антагонисты рецептора интерлейкина-1)			

Настоятельно рекомендуется
Условно рекомендуется
Настоятельно не рекомендуется
Условно не рекомендуется
Рекомендация отсутствует

Мануальная терапия в сочетании с упражнениями условно не рекомендуется пациентам с ОА коленного и/или тазобедренного сустава, в отличие от только упражнений.

Техники мануальной терапии могут включать ручной лимфодренаж, ручное вытяжение, массаж, мобилизацию / манипуляции и пассивные движения в суставе, и они всегда применяются в сочетании с упражнениями (<http://guidetoptpractice.apta.org/content/1/SEC38.extract>). Число исследований мануальной терапии в сочетании с упражнениями, в отличие от только упражнений при ОА коленного и тазобедренного сустава, ограничено. Хотя мануальная терапия может быть полезна при определенных состояниях, таких как хроническая боль в поясничной области, ограниченные данные о применении при ОА говорят о том, что дополнительная польза для облегчения симптомов ОА по сравнению с только упражнениями незначительна.

Ионофорез условно не рекомендуется для пациентов с ОА первого ПЗП сустава.

Также не опубликовано РКИ по оценке ионофореза при любом ОА.

Импульсная вибрационная терапия условно не рекомендуется при ОА коленного сустава.

Количество исследований импульсной вибрационной терапии мало, и в отсутствие достаточных данных мы условно не рекомендуем ее использование.

Чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС) настоятельно не рекомендуется при ОА коленного и/или тазобедренного сустава

Исследования, изучавшие ЧЭНС, были низкого качества и с малым размером выборки, а также различными контролями, что затрудняет сравнение данных разных исследований. Исследования не показали пользы при ОА коленного сустава.

Фармакологическое лечение (табл. 2)

РКИ лекарств могут иметь ряд ограничений, включая сложность обобщения результатов на разных пациентов. Возможна систематическая погрешность, связанная с предпочтительной публикацией, так как публикация отрицательных результатов менее вероятна. Статистически значимые изменения могут отражать улучшения настолько малые, что они не являются клинически значимыми для пациентов. Мы подчеркнули эти вопросы там, где это необходимо.

Местные НПВП настоятельно рекомендуются для пациентов с ОА коленного сустава и условно рекомендуются для пациентов с ОА кисти.

В соответствии с принципом предпочтительности препаратов с наименьшим системным воздействием (т. е. локальной терапии), следует рассмотреть местные формы НПВП, прежде чем назначать их внутрь [24]. Практические вопросы (например, частое мытье рук) и недостаток прямых доказательств эффективности при ОА суставов кисти стали причиной рекомендовать местные НПВП при ОА кисти условно. При ОА тазобедренного сустава из-за глубины расположения сустава под поверхностью кожи эффективность местных НПВП маловероятна, поэтому группа голосования не исследовала их применение при ОА тазобедренного сустава.

Капсаицин местно условно рекомендуется пациентам с ОА коленного сустава и условно не рекомендуется пациентам с ОА кисти.

Капсаицин местно условно рекомендуется для лечения ОА коленного сустава в связи с малой величиной эффекта и широкими доверительными интервалами в имеющейся литературе. Мы условно не рекомендуем применять капсаицин местно при ОА суставов кисти в связи с отсутствием прямых доказательств, поддерживающих его применение, а также потенциально повышенного риска попадания в глаза при применении капсаицина для лечения ОА кисти. При ОА тазобедренного сустава из-за глубины расположения сустава под поверхностью кожи эффективность местного применения капсаицина маловероятна, поэтому группа голосования не исследовала его применение при ОА тазобедренного сустава. Данные по поводу применения местных препаратов лидокаина при ОА недостаточны, чтобы дать рекомендации.

Внутренние формы НПВП настоятельно рекомендуются при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

НПВП для приема внутрь остаются основой фармакологического лечения ОА, и их применение настоятельно рекомендуется. Их кратковременная эффективность установлена в большом числе исследований. Внутренние формы НПВП являются началь-

ными предпочтительными системными препаратами для лечения ОА независимо от анатомической локализации и предпочтительнее всех других имеющихся препаратов для приема внутрь.

Хотя в этом руководстве не рассматриваются относительные преимущества разных НПВП, существуют доказательства, что определенные препараты имеют более благоприятный профиль побочных явлений по сравнению с другими [25–27]. Клинические вопросы, относящиеся к снижению риска и безопасному использованию НПВП, такие как правильный выбор пациентов, регулярное наблюдение за развитием возможных побочных явлений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек или потенциальные межлекарственные взаимодействия, специально не рассматривались в процессе GRADE для составления этих рекомендаций. Дозы должны быть как можно ниже, насколько это возможно, а длительность лечения — как можно меньше.

Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов настоятельно рекомендуются для пациентов с ОА коленного и/или тазобедренного сустава и условно рекомендуются для пациентов с ОА кисти.

Исследования внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов показали кратковременную эффективность при ОА коленного сустава. Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов при ОА кисти рекомендуются условно, а не настоятельно, учитывая недостаток доказательств эффективности при ОА в данной анатомической локализации. Также недостаточно данных, чтобы судить о выборе короткодействующих препаратов в сравнении с длительно действующими, или применении низких доз вместо высоких. В недавней публикации [28] высказывается предположение, что определенные стероидные препараты или определенная частота инъекций может способствовать разрушению хряща, однако группа голосования не была уверена в клинической значимости этих данных, особенно в связи с тем, что изменение толщины хряща не связано с усилением боли, ухудшением функции или другими рентгенографическими изменениями.

Инъекции глюкокортикоидов в тазобедренные суставы настоятельно рекомендуется делать под контролем УЗИ.

При наличии такой возможности УЗИ помогает убедиться в правильном введении препарата в сустав, однако для коленного сустава и суставов кисти это не обязательно. При инъекции в тазобедренный сустав настоятельно рекомендуется контролировать ее с помощью УЗИ.

Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов в сравнении с другими инъекциями условно

рекомендуются пациентам с ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

При ОА в целом внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов условно рекомендуются по сравнению с другими формами внутрисуставных инъекций, включая препараты гиалуроновой кислоты. Прямых сравнений немного, однако, качество доказательств эффективности инъекций глюкокортикоидов намного выше, чем для других препаратов.

Ацетаминофен условно рекомендуется при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

В клинических исследованиях величина эффекта ацетаминофена очень мала, то есть очень малое число пролеченных пациентов получает значимую пользу, и мета-анализ дает основания полагать, что ацетаминофен в форме монотерапии неэффективен [29]. Более длительное лечение в большинстве случаев не эффективнее плацебо. Члены группы пациентов отметили, что для большинства людей ацетаминофен неэффективен. В случаях, когда выбор препаратов ограничен из-за непереносимости или противопоказаний к НПВП, ацетаминофен может быть приемлем для кратковременного и эпизодического применения. Пациентам, регулярно получающим ацетаминофен, необходимо регулярное наблюдение на случай гепатотоксичности, особенно при рекомендованной максимальной дозе 3 г в сутки в несколько приемов.

Дулоксетин условно рекомендуется при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Хотя дулоксетин исследовался преимущественно при ОА коленного сустава, представляется вероятным, что при ОА тазобедренного сустава или суставов кисти он будет оказывать сходное действие. Хотя при хронической боли применяются различные препараты центрального действия (например, прегабалин, габапентин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты), только для дулоксетина имеются достаточные доказательства, чтобы обосновать рекомендации по применению при ОА. Однако учитывая все пути, по которым ОА может влиять на конкретного пациента, на основании совместного решения врача и пациента может быть выбран любой из этих препаратов. Если рассматривать возможность применения этих препаратов для облегчения боли в целом, это может быть подходящей темой будущих исследований ОА. Данные дают основания полагать, что дулоксетин эффективен для лечения ОА при применении отдельно или в сочетании с НПВП; однако имеются проблемы, связанные с переносимостью и побочными явлениями. Рекомендации по поводу других препаратов центрального действия не дают-

ся из-за отсутствия прямых исследований или актуальности при ОА.

Трамадол условно рекомендуется при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Недавняя работа подчеркнула очень умеренную пользу при длительном (от 3 месяцев до 1 года) применении опиоидов для облегчения нераковой боли [30]. Тем не менее, имеются обстоятельства, когда трамадол или другие опиоиды могут быть приемлемы для лечения ОА, в том числе при наличии противопоказаний к другим НПВП, неэффективности других способов лечения или отсутствии возможностей хирургического лечения. Группа пациентов показала высокий уровень понимания риска развития зависимости, однако также признала роль этих препаратов при неэффективности других методов фармакологической или физиотерапии. Однако данные РКИ, посвященных применению трамадола и других опиоидов дольше 1 года, пока недоступны. Клинические исследования показали некоторую эффективность для облегчения симптомов, но остаются опасения по поводу возможных нежелательных явлений. Если рассматривать опиоиды, трамадол условно рекомендуется, в отличие от других опиоидов.

Опиоиды, не относящиеся к трамадолу, условно не рекомендуются для пациентов с ОА коленного сустава, тазобедренного сустава и/или суставов кисти, однако их применение при определенных обстоятельствах допустимо, в частности, когда уже испробованы все альтернативы.

Как отмечалось выше, данные говорят об очень умеренной пользе длительной опиоидной терапии и высоком риске токсичности и зависимости. Желательно применение наименьших возможных доз максимально короткое время, особенно учитывая данные недавнего мета-анализа, показавшего менее выраженное облегчение боли при более длительных исследованиях, посвященных нераковой хронической боли [30].

Колхицин условно не рекомендуется при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Два очень маленьких исследования говорят о возможном обезболивающем действии колхицина при ОА, однако качество данных было низким. Кроме того, при применении колхицина возможны нежелательные явления, а также межлекарственные взаимодействия.

Рыбий жир условно не рекомендуется при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Рыбий жир — самая распространенная пищевая добавка в США [31]. Несмотря на ее популярность, опубликовано всего 1 исследование ее потенциальной роли при ОА. Это исследование не смогло показать эффективности более высоких доз рыбьего жира в сравнении с более низкими.

Витамин D условно не рекомендуется при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Ряд исследований с участием больных ОА показал малую величину эффекта лечения витамином D, тогда как другие не показали пользы, и объединение данных разных исследований дало нулевые результаты. Кроме того, исследования в других условиях говорят об ограниченных и сомнительных преимуществах добавки витамина D [32, 33].

Бисфосфонаты настоятельно не рекомендуются при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Хотя одно маленькое исследование внутренних форм бисфосфонатов указывает на потенциальную пользу в форме облегчения боли при ОА, подавляющее большинство данных не показывает улучшения показателей боли или функции.

Глюкозамин настоятельно не рекомендует-ся при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Фармацевтические препараты глюкозамина доступны и изучались во множестве исследований. Однако расхождения данных об эффективности в исследованиях, спонсируемых промышленными предприятиями, и в исследованиях, финансируемых из бюджета, вызывают серьезные опасения по поводу систематической погрешности, обусловленной предпочтительной публикацией положительных результатов [34, 35]. Кроме того, отсутствует четкое биологическое понимание того, каким образом эффективность может зависеть от типа изучаемой соли. Данные с наименьшим риском систематической погрешности не показали каких-либо важных преимуществ по сравнению с плацебо. Эти рекомендации отличаются от предыдущих условных рекомендаций против применения глюкозамина. Вес доказательства говорит о недостаточной эффективности и значительном плацебо-эффекте. Тем не менее, глюкозамин остается одной из самых распространенных пищевых добавок в США [31], и клиницистам следует учитывать, что многие пациенты считают глюкозамин эффективным. Часто пациенты считают, что разные составы глюкозамина имеют разную эффективность, и советуются по поводу марок и производителей. Потенциальная токсичность глюкозамина низкая, хотя у некоторых пациентов возможно повышение концентрации глюкозы в сыворотке [36].

Хондроитина сульфат настоятельно не рекомендуется для пациентов с ОА коленного и/или тазобедренного сустава, как и комбинированные продукты, содержащие глюкозамин и хондроитина сульфат, однако условно рекомендуется для пациентов с ОА суставов кисти.

Одно исследование показало возможную обезболивающую эффективность хондроитина сульфата без признаков вреда при ОА суставов кисти.

Гидроксихлорохин настоятельно не рекомендуется при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Правильно спланированные РКИ гидроксихлорохина, проведенные в субпопуляции пациентов с эрозивным ОА суставов кисти, не показали эффективности.

Метотрексат настоятельно не рекомендует-ся при ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

Правильно спланированные РКИ метотрексата, проведенные в субпопуляции пациентов с эрозивным ОА суставов кисти, не показали эффективности.

Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты условно не рекомендуются для пациентов с ОА коленного и/или первого ПЗП сустава и настоятельно не рекомендуются для пациентов с ОА тазобедренного сустава.

В предыдущих систематических обзорах описана видимая польза инъекций гиалуроновой кислоты при ОА. Однако в этих обзорах не учитывался риск систематической погрешности в отдельных первичных исследованиях. Наш обзор показал, что в исследованиях, показавших пользу, был более высокий риск систематической погрешности: если ограничить исследования теми, в которых риск систематической погрешности низкий, мета-анализ показал, что величина эффекта инъекций гиалуроновой кислоты приближается к нулю, как инъекций физиологического раствора [37]. Тот факт, что наиболее качественные данные не смогли установить пользу, а также возможный риск этих инъекций стали причиной не рекомендовать такое лечение.

Многие медицинские работники ищут возможность использования инъекций гиалуроновой кислоты, если инъекции глюкокортикоидов и другие методы не позволяют контролировать локальные симптомы в суставе в достаточной степени. В клинической практике выбор инъекций гиалуроновой кислоты для больных ОА коленного сустава с недостаточным ответом на нефармакологическую терапию, местные или внутренние формы НПВП и внутрисуставные инъекции стероидов может показаться более приемлемым, чем отсутствие лечения, особен-

но учитывая эффекты внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты, зависящие от условий [38]. Условная рекомендация против этого метода согласуется с применением инъекций гиалуроновой кислоты в контексте принятия совместного решения, когда ограниченные доказательства пользы такого лечения известны, однако другие альтернативы уже испытаны или не дали удовлетворительного результата. Условная рекомендация не использовать метод не должна влиять на решения по поводу страхового покрытия.

В противоположность этому, доказательство отсутствия пользы инъекций гиалуроновой кислоты в тазобедренный сустав имеет более высокое качество. Таким образом, мы настоятельно не рекомендуем инъекции гиалуроновой кислоты при ОА тазобедренного сустава.

Внутрисуставные инъекции ботулинического токсина условно не рекомендуются пациентам с ОА коленного и/или тазобедренного сустава.

Небольшое число исследований внутрисуставного введения ботулинического токсина при ОА коленного или тазобедренного сустава дает основания полагать, что это неэффективно. Это лечение не оценивалось при ОА суставов кисти и, следовательно, дать рекомендации при ОА кисти не представляется возможным.

Пролотерапия условно не рекомендуется пациентам с ОА коленного и/или тазобедренного сустава.

Малое число исследований в небольшой выборке пациентов показало малую величину эффекта пролотерапии при ОА коленного или тазобедренного сустава. Однако графики инъекций, места инъекций и препараты сравнения сильно различались между исследованиями. Это лечение не оценивалось при ОА суставов кисти и, следовательно, дать рекомендации при ОА кисти не представляется возможным.

Лечение плазмой, обогащенной тромбоцитами, настоятельно не рекомендуется при ОА коленного и/или тазобедренного сустава

В противоположность внутрисуставной терапии, обсуждавшейся выше, имеются проблемы с неоднородностью и отсутствием стандартизации доступных препаратов обогащенной тромбоцитами плазмы, а также используемых техник, поэтому сложно установить, что именно вводилось. Это лечение не оценивалось при ОА суставов кисти и, следовательно, дать рекомендации при ОА кисти не представляется возможным.

Инъекции стволовых клеток настоятельно не рекомендуются пациентам с ОА коленного и/или тазобедренного сустава.

Имеются проблемы с неоднородностью и отсутствием стандартизации доступных препаратов стволовых клеток, а также используемых техник. Это лечение не оценивалось при ОА суставов кисти и, следовательно, дать рекомендации при ОА кисти не представляется возможным.

Ингибиторы фактора некроза опухолей и антагонисты рецептора интерлейкина-1 настоятельно не рекомендуются пациентам с ОА коленного, тазобедренного сустава и/или суставов кисти.

В исследованиях изучался как подкожный, так и внутрисуставной способ введения ингибиторов фактора некроза опухолей и антагонистов рецептора интерлейкина-1. Эффективность не показана, в том числе при эрозивном ОА кисти. Таким образом, учитывая известные риски токсичности, мы настоятельно не рекомендуем их применение при любой форме ОА.

Начальные наблюдения при применении антител к фактору роста нервов (анти-ФРН) дают основания предполагать значительный эффект в виде облегчения боли, однако могут возникнуть недостаточно объясненные проблемы безопасности. В небольшой подгруппе пациентов, получавших данные препараты, наблюдалось быстрое разрушение суставов, приведшее к раннему протезированию. В результате этого FDA остановило клинические исследования анти-ФРН, однако с тех пор исследования возобновились, и в настоящее время ведется сбор данных о долговременной эффективности и безопасности. Так как ни один из этих препаратов не одобрен FDA и данные более длительного наблюдения не были доступны на момент обзора литературы и встречи группы голосования, мы не можем дать рекомендации по поводу терапии анти-ФРН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эти рекомендации ACR/AF 2019 г. по лечению ОА основываются на наилучших имеющихся доказательствах пользы, безопасности и переносимости физических, образовательных, поведенческих, психосоциальных, психосоматических и фармакологических методов, а также совместном суждении клинических специалистов. Для разработки рекомендаций по лечению ОА мы использовали подход GRADE с всеобъемлющей, четкой и прозрачной методологией. Выбор любого вмешательства или группы вмешательств может зависеть от течения болезни и предпочтений пациента или врача, и оптимально делать его на основании совместно принятого решения.

Группа голосования дала пациентам веские рекомендации регулярно заниматься по программам физических упражнений. Литература поможет сде-

лать выбор из многочисленных программ упражнений для пациентов с ОА. Эффективность программы упражнений повышается, если учитывать предпочтения пациента и доступность программ, а также при выполнении упражнений под наблюдением специалиста или в сочетании с программами тренировки веры в собственные силы, управления собственной формой и снижения веса. Настоятельные рекомендации также были даны в пользу снижения веса для пациентов с ОА коленного и/или тазобедренного сустава, у которых есть избыточный вес или ожирение, программ тренировки веры в собственные силы и управления собственной формой, тайцзы, использования трости, ортезов кисти при ОА первого ПЗП сустава, большеберцово-бедренных бандажей, местных НПВП при ОА коленного сустава, внутренних форм НПВП при ОА суставов кисти, коленного и тазобедренного сустава, а также внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов при ОА коленного и/или тазобедренного сустава. Группа голосования условно рекомендовала упражнения на равновесие, йогу, КПП, использование клейких эластичных лент, ортезы на суставы кисти, кроме первого ПЗП сустава, пателлофеморальные бандажи, иглоукалывание, термические методы, радиочастотную абляцию, местные НПВП, внутрисуставные инъекции стероидов и хондроитина сульфата при ОА кисти, местное применение капсаицина при ОА коленного сустава, ацетаминофен, дулоксетин и трамадол. Эти рекомендации позволяют использовать ряд возможностей для всеобъемлющего подхода к оптимальному лечению ОА, охватывающего образовательные, физические, поведенческие, психосоциальные, психосоматические и фармакологические методы. Наличие, доступность и возможность применения некоторых из этих методов различаются, однако во многих местах АФ, как и местные больницы и другие учреждения здравоохранения, предлагают бесплатные программы тренировки веры в собственные силы и поддержания собственной формы.

Для некоторых пациентов с более локальным заболеванием, которым требуются препараты, лучшим выбором будут местные НПВП. Для других, в частности, с ОА тазобедренного сустава или поражением нескольких суставов, предпочтительнее внутренние формы НПВП. Рекомендации по надлежащему применению других препаратов для приема внутрь, в частности, ацетаминофена и опиоидов, будут продолжаться совершенствоваться [39–41].

Несмотря на наличие многих вариантов выбора, у некоторых пациентов контроль симптомов может остаться недостаточным; у других доступное лечение вызовет побочные явления. Клиницистам, занимающимся лечением пациентов в таких условиях,

следует выбирать способы с низким риском вреда, однако как клиницисты, так и пациенты могут остаться неудовлетворенными имеющимися вариантами и неуверенными по поводу выбора между ними. Существуют некоторые противоречия в интерпретации доказательств, особенно касающихся применения глюкозамина и хондроитина, иглоукалывания и внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты. Тем не менее, процесс обновления рекомендаций по лечению позволяет внимательно изучить состояние литературы и выявить пробелы в наших знаниях о наилучших практиках. Кроме того, это подчеркивает необходимость в постоянных, хорошо финансируемых, высококачественных клинических исследованиях, а также разработке новых методов лечения, чтобы решить проблемы, связанные с наиболее распространенными формами артрита, для людей и экономики.

Эффективных базисных препаратов для лечения ОА на данный момент не существует, хотя ведутся клинические исследования 2 и 3 фазы, и в настоящее время стратегии профилактики сосредоточены на снижении веса и предотвращении травм. Разработка более эффективных способов лечения, дающих возможность сложного и индивидуального подхода к пациенту с ОА, зависит от результатов будущих исследований. Важные направления для исследований включают более полное понимание оптимальных типов упражнений и модификаций, которые следует применять в зависимости от локализации и тяжести болезни, исследования интенсивности упражнений, оптимальной для данного пациента (<https://health.gov/paguidelines/second-edition/report.aspx>), определение оптимальной обуви для больных ОА коленного и тазобедренного сустава и понимание зависимости между обувью и физическими упражнениями, проведение подробных РКИ методов физиотерапии при ОА кисти, оценку более широкого набора результатов, включая профилактику падений, оценку оптимального использования внутренних, местных и инъекционных препаратов отдельно и в сочетании, лучшее понимание роли интегративной медицины, включая массаж, растительные препараты, лекарственный каннабис, дополнительные психосоматические методы, а также изучение веществ с новыми механизмами действия для профилактики и лечения.

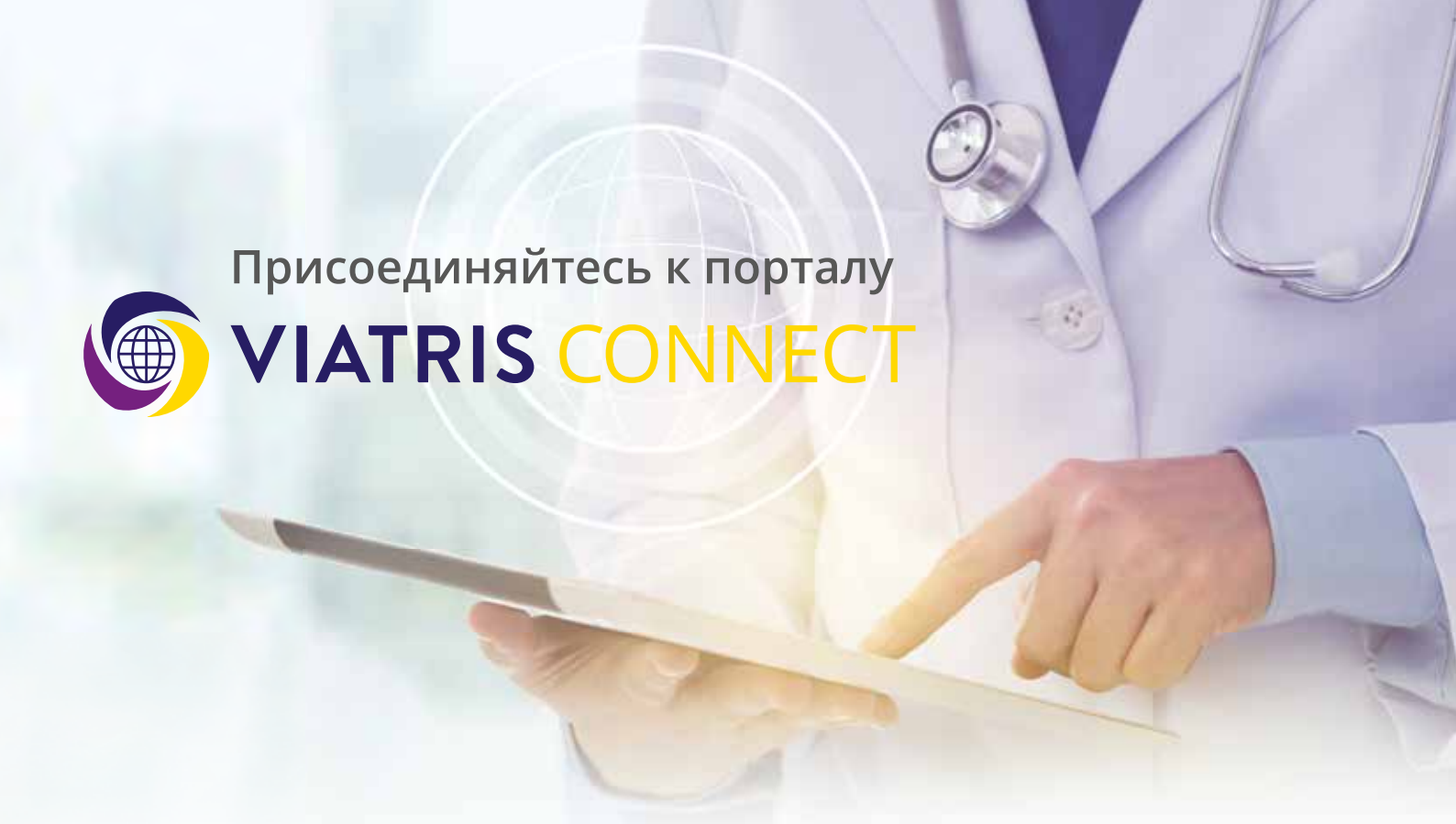
В заключение, оптимальное лечение требует всеобъемлющего, мультимодального подхода к лечению пациентов с ОА суставов кисти, тазобедренного и/или коленного сустава в контексте принятия решений совместно с пациентом, чтобы выбрать максимально безопасное и эффективное лечение. Нам еще предстоит большая программа исследований,

чтобы найти дополнительные возможности с большей эффективностью для миллионов людей, страдающих от ОА, во всем мире.

Дополнение. Способы лечения, одобренные после выполнения исходного систематического обзора литературы, не включены в эти рекомендации.

Литература

- Cisternas MG, Murphy L, Sacks JJ, Solomon DH, Pasta DJ, Helmick CG. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:574–80.
- GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:P1603–58.
- Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1207–13.
- Murphy LB, Helmick CG, Schwartz TA, Renner JB, Tudor G, Koch GG, et al. One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1372–9.
- Qin J, Barbour KE, Murphy LB, Nelson AE, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime risk of symptomatic hand osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1204–12.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:465–74.
- Dobson F, Hinman RS, Hall M, Marshall CJ, Sayer T, Anderson C, et al. Reliability and measurement error of the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) recommended performance-based tests of physical function in people with hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25:1792–6.
- Juhl C, Lund H, Roos EM, Zhang W, Christensen R. A hierarchy of patient-reported outcomes for meta-analysis of knee osteoarthritis trials: empirical evidence from a survey of high impact journals [review]. *Arthritis* 2012;2012:136245.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al, for the GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–51.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–8.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1. Introduction. *BMJ* 2016;353:i2016.
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, et al. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol* 2016;72:45–55.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719–25.
- Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726–35.
- Elwyn G, Froesch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012;27:1361–7.
- Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Turner JA, Friedly JL, Rundell SD, et al, for the Agency for Healthcare Research and Quality. Noninvasive nonpharmacological treatment for chronic pain: a systematic review. 2018. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/nonpharmacologic-pain-cer-209.pdf>.
- Messier SP, Resnik AE, Beavers DP, Mihalko SL, Miller GD, Nicklas BJ, et al. Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: is more better? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:1569–75.
- Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2018;22:242–60.
- Hajjehani A, Rouhani M, Salavati M, Hedayati R, Kahlaee AH. The influence of cognitive behavioural therapy on pain, quality of life, and depression in patients receiving physical therapy for chronic low back pain: a systematic review. *PM R* 2019;11:167–76.
- Ismail A, Moore C, Alshishani N, Yaseen K, Alshehri MA. Cognitive behavioural therapy and pain coping skills training for osteoarthritis knee pain management: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2017;29:2228–35.
- Eberly L, Richter D, Comerici G, Ockersider J, Mercer D, Mladý G, et al. Psychosocial and demographic factors influencing pain scores of patients with knee osteoarthritis. *PLoS One* 2018;13:e0195075.
- Perlman AI, Ali A, Nijke VY, Hom D, Davidi A, Gould-Fogerite S, et al. Massage therapy for osteoarthritis of the knee: a randomized dose-finding trial. *PLoS One* 2012;7:e30248.
- Rannou F, Pelletier JP, 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 Suppl:S18–21.
- Chan FK, Ching JY, Tse YK, Lam K, Wong GL, Ng SC, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardi thrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017;389:2375–82.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al, for the PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519–29.
- Solomon DH, Husni ME, Libby PA, Yeomans ND, Lincoff AM, Lüscher TF, et al. The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen, or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial. *Am J Med* 2017;130:1415–22.
- McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1967–75.
- Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2017;390:e21–33.
- Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:2448–60.
- Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, Barnes PM, Nahin RL. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002–2012. *Natl Health Stat Report* 2015;1–16.
- Ong JS, Gharahkhani P, An J, Law MH, Whiteman DC, Neale RE, et al. Vitamin D and overall cancer risk and cancer mortality: a Mendelian randomization study. *Hum Mol Genet* 2018;27:4315–22.
- Pilz S, Verheyen N, Gröbler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:404–17.
- Runhaar J, Rozendaal RM, van Middelkoop M, Bijlsma HJ, Doherty M, Dziedzic KS, et al. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1862–9.
- Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675.
- Biggee BA, Blinn CM, Nuite M, Silbert JE, McAlindon TE. Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:260–2.
- Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;157:180–91.
- Zhang W, Doherty M. Efficacy paradox and proportional contextual effect (PCE). *Clin Immunol* 2018;186:82–6.
- Rubin R. Limits on opioid prescribing leave patients with chronic pain vulnerable. *JAMA* 2019;321:2059–62.
- Zeng C, Dubreuil M, LaRoche MR, Lu N, Wei J, Choi HK, et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis. *JAMA* 2019;321:969–82.
- Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD013273.



Присоединяйтесь к portalу

VIATRIS CONNECT

Компания VIATRIS приглашает Вас присоединиться к **VIATRISCONNECT** – универсальному portalу для медицинских специалистов.



Зарегистрируйтесь прямо сейчас!

1. Перейдите по ссылке: <https://www.viatrisconnect.ru> или отсканируйте QR-код
2. Нажмите на кнопку «Зарегистрироваться»

НА ПОРТАЛЕ ДЛЯ ВАС БУДУТ ДОСТУПНЫ:



Информация
по препаратам
Viatris



Вебинары,
конференции,
конгрессы



Медицинские
новости



Информация по
терапевтическим
направлениям