

- oblastnogo centra termicheskoj travmy, ran, ranevoj infekcii i rekonstruktivnoj hirurgii. *Infekcii v Khirurgii*. 2011; 9(3):8-11. (in Russ.)
12. Sibbald RG, Woo KY, Ayello E. Wound bed preparation: DIM before DIME. *Wound Healing Southern Africa*. 2008;1(1):29-34.
13. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clinics in Plastic Surgery*. 2003;30(1):37-45. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0094-1298\(02\)00066-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0094-1298(02)00066-4).
14. Ametov AS. Sovremennye vozmozhnosti prandial'noj reguljacii gljukozy. *Rus Med Zhurn*. 2009;24:1582-86. (in Russ.)
15. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36:150-54.
16. Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaja VM. Mikro-angio-patija — odno iz sosudistyh oslozhnenij saharnogo diabeta II. *Consilium medicum*. 2000;3:213-20. (in Russ.)
17. Obolenskij VN. Hronicheskaja rana: obzor sovremennyh metodov lechenija. *Rus Med Zhurn*. 2013;5:282-89. (in Russ.)
18. Kuzin MI, Kostjuchonok BM. Rany i ranevaja infekcija. Rukovodstvo dlja vrachej. Moskva, RF: Medicina; 1990. 591 p. (in Russ.)
19. Abaev YK. Biologija zazhivlenija ostroj i hronicheskoy rany. *Med Novosti*. 2003(6):3-10. (in Russ.)
20. Gillian B. Low frequency ultrasonic debridement: a new tool in our ar-moury? *J Foot Ankle Res*. 2011;4(1):7.
21. Briskin BS, Poljanskij M.V., Jakobishvili YI. Ul'trazvukovaja kavitacija v lechenii gnojno-nekroticheskijh oslozhnenij sindroma diabeticheskoy stopy. Materialy Mezhdunarodnogo Simpoziuma «Diabeticheskaja stopa»: Moskva, 1-2 ijunya, 2005 goda. Moskva: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2005. p. 42-43. (in Russ.)
22. Rubanov LN, Yarets YI, Dundarov ZA. Kliniko-laboratornoe pod-tverzhdenie jeffektivnosti ispol'zovanija ul'trazvukovogo debridementa hronicheskoy rany v processe podgotovki pacientov k autodermoplastike. *Novosti Khirurgii*. 2012;20(5):70-76. (in Russ.)
23. Slavnikov IA, Rubanov LN., Yarets YI. Jeffektivnost' ispol'zovanija apparatnyh metodov lechenija pri podgotovke k autodermoplastike pacientov s hronicheskimi ranami i saharnym diabetom. Aktual'ni pitanija farmacevtichnoi i medicnoi nauki ta praktiki: tezi dopovidej 72-j Vseukrains'koj navukova-praktichnaj konferencii molodih vchenih ta studentiv z mizhnarodnoju uchastju, prisvjachena Dnju nauki «Medicina ta farmacija XXI stolittja — krok u majbutne», 19-20 kvitnja 2012, Zaporiz'kij derzhavnij medicchnyj universitet. Zaporizhzhja: Zaporiz'kij derzhavnij medicchnyj universitet; 2012. p. 149. (in Russ.)
24. Larichev AB, Antonjuk AV, Kuz'min VS. Vakuum-terapija v lechenii hronicheskijh ran. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. Jaroslavl', RF: Avers-Pljus; 2007. 43 p. (in Russ.)
25. Doronina LP, Tokmakova AY. Primenenie vakuum-terapii u bol'nyh s sindromom diabeticheskoy stopy. *Saharnyj Diabet*. 2009;1:67-70. (in Russ.)
26. Rubanov LN, Slavnikov IA, Yarets YI. Primenenie CNP-terapii v lechenii pacientov s lokal'nymi glubokimi ozhogami, stradajushhimi saharnym diabetom. *Infekcii v Khirurgii*. 2011;9(3):23-25. (in Russ.)
27. Slavnikov IA, Yarets YI, Rubanov LN. Kompleksnyj podhod pri podgotovke k plasticheskomu zakrytiju ranevyh defektov u pacientov s saharnym diabetom. Saharnyj diabet i hirurgicheskie infekcii: sbornik tezisov Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo kongressa, posvjashhennogo 40-letiju otdela ran i ranevyh infekcij Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo, 14-17 oktjabrja 2013. Moskva: Institut hirurgii im. A.V. Vishnevskogo; 2013. p. 137-138. (in Russ.)
28. Meleshkevich TA, Luchina EI, Lukashova ME. Dvojnnoj jeffekt Aktovegina v lechenii pozdnyh oslozhnenij diabeta. *Rus Med Zhurn*. 2011;13:858-61. (in Russ.)
29. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2004;21(2):114-21.
30. Ametov ME, Karpova EV. Rol' Mil'gamy kompozitum v lechenii diabeticheskoy polinejropatii. *Rus Med Zhurn*. 2010;23:1437-40. (in Russ.)
31. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamin in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 2005;43(2):71-77. doi: <http://dx.doi.org/10.5414/CP43071>.
32. Obolenskij VN, Ermolova DA. Primenenie trombocitarnyh faktorov rosta i kollagenovyh biopreparatov v lechenii bol'nyh s hronicheskimi troficheskimi jazvami razlichnoj jetiologii. *Khirurgija. Zhurn im NI Progova*. 2012;5:42-47. (in Russ.)
33. Podolinskij SG, Martov YB, Martov VY. Saharnyj diabet v praktike khirurgii i reanimatologa. Moskva, RF: Med lit; 2008. 288 p. (in Russ.)

Поступила 02.10.2015

УДК 616.72-002.155-009.7:616.85

## НЕЙРОПАТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

*В. А. Саварина*

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** оценить (по данным литературных источников) механизмы развития нейропатической боли при остеоартрите и методы ее контроля.

**Материалы и методы.** Анализ публикаций, содержащих информацию о нейропатической боли при остеоартрите, размещенных на ресурсе PubMed и российского информационного портала eLIBRARU.RU.

**Результаты.** Определен патогенез нейропатической боли при остеоартрите различной локализации, изучены методы ее лечения.

**Заключение.** Сделан вывод о необходимости разработки более тщательного подхода к лечению боли при остеоартрите и оценки его эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** остеоартрит, периферическая сенситизация, центральная сенситизация.

## THE NEUROPATHIC COMPONENT OF PAIN SYNDROME IN OSTEOARTHRITIS

*V. A. Savarina*

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to access (according to data of literature references) mechanisms of development of neuropathic pain in osteoarthritis and methods of its management.

**Material and methods.** Analysis of publications containing information on neuropathic pain in osteoarthritis which are stored on the PubMed resource and the Russian information portal eLIBRARU.RU.

**Results.** The pathogenesis of neuropathic pain of various localization in osteoarthritis has been determined, methods of its treatment have been studied.

**Conclusion.** The work draws an inference that it is requisite to develop a more thorough approach to the treatment of pain in osteoarthritis and assessment of its effectiveness and safety.

**Key words:** osteoarthritis, peripheral sensitization, central sensitization.

### **Введение**

При таких дегенеративных заболеваниях суставов, как остеоартрит на первое место среди жалоб пациентов выходит боль. Сам по себе хрящ не провоцирует появление болевого синдрома, к его развитию приводят изменения в кости, синовиальной оболочке сустава и периартикулярных тканях. Однако зачастую отсутствует корреляция между выраженностью деструктивных изменений и болевым синдромом. Так, после эндопротезирования боль по-прежнему может сохраняться. Помимо этого нестероидные противовоспалительные средства, используемые в качестве анальгетиков, не всегда оказываются эффективными. Таким образом, возникает вопрос об этиологии этой боли.

Зачастую эта боль имеет нейропатический характер, проявляющийся типичными соматосенсорными симптомами и особенностями, включая жгучий характер, парестезии, ощущение покалывания, механическую и температурную гипералгезии, аллодинию, пароксизмальные боли и онемение. Наличие этих жалоб у пациента позволяет дифференцировать нейропатическую боль от хронической ноцицептивной.

### **Цель исследования**

Прояснить (по данным литературных источников) возможные механизмы возникновения нейропатической боли при остеоартрите.

### **Материалы и методы**

Проанализированы публикации, содержащие информацию о нейропатической боли при остеоартрите, размещенные на ресурсе PubMed и российского информационного портала eLIBRARY.RU.

### **Результаты и обсуждение**

Появление нейропатической боли может быть связано с травмированием иннервирующего сустав чувствительных нервных волокон поврежденной субхондральной костной пластинкой, что особенно характерно для гонартроза. Помимо этого к развитию нейропатической боли может привести такой механизм, как центральная сенситизация.

Хронический воспалительный процесс, имеющий место при остеоартрите, приводит к увеличению числа  $\text{Na}^+$ -каналов в нервных волокнах и частоты генерации нервных импульсов, в результате чего нарушаются контроль и модуляция боли. Увеличивается активность периферических ноцицепторов, усиливается ангиогенез, что приводит к прорастанию но-

вых чувствительных волокон в ткани сустава. Так развивается периферическая сенситизация [1]. Продолжительно существующая периферическая сенситизация приводит к центральной сенситизации — спонтанной активности центральных болевых нейронов и их растормаживанию. Нейроны таких зон, как ствол мозга, передняя поясная зона, правая дорзоперифронтальная кора, левая средняя фронтальная извилина и левая латеральная затылочная область становятся гипервозбудимы, понижается порог их активации [2].

Механизм этого процесса достаточно сложен. Через возбуждающее действие глутамата происходит нарушение процессов поляризации и деполяризации — стойкая деполяризация мембран нейронов. Субстанция Р активирует рецепторы к нейрокинину-1, что удлиняет деполяризацию и повышает концентрацию ионов кальция в клетках. Это активирует протеинкиназу С и приводит к фосфорилированию белковых фрагментов NMDA-рецепторов, которые, связываясь с магнием и открывая кальциевые каналы, повышают возбудимость мембраны, развивается стойкая деполяризация. Помимо этого ионы кальция активируют фермент нитроксидсинтазу: повышается количество свободно диффундирующей закиси азота, которая выступает в функции нейромедиатора и повышает болевую чувствительность. Также увеличивается амплитуда потенциалов действия на чувствительные нейроны заднего рога спинного мозга. Нейроны начинают воспринимать неболевую импульсацию как болевую (явление аллодинии) и генерировать болевые импульсы самостоятельно (явление вторичной гипералгезии) [3].

Также подавляется работа антиноцицептивной системы, к чему приводят и сама центральная сенситизация, и такие факторы, как тревога, страх и неправильные методы борьбы с ними.

Для выявления нейропатической боли определяется наличие положительных (повышенная или аберрантная чувствительность) и отрицательных (снижение чувствительности) неврологических симптомов. Положительные симптомы включают механическую и температурную аллодинию и гипералгезию, пароксизмальные боли и дизестезии, отрицательные — онемение, потерю вибрационной и болевой чувствительности.

При поражении периферических нервов, иннервирующих глубокие ткани, клиническая оценка соответствующих им зон иннервации

практически невозможна, за исключением проприорецепции. В частности, нарушение суставной проприорецепции является отрицательным неврологическим симптомом и наблюдается при артрозе коленного сустава [4].

Помимо этого наблюдается потеря кожной вибрационной, температурной и болевой чувствительности.

У некоторых пациентов нарушения чувствительности (боль в ответ на сдавление, кожная механическая гипералгезия, аллодиния) также встречаются в зонах отраженной боли. Механическая гиперчувствительность в отраженной зоне вовлекает центральную сенситизацию в спинном мозге: в заднем спинномозговом корешке меняется чувствительность к стимулам от механорецепторов, что приводит к восприятию легкого прикосновения как болезненного стимула (аллодиния) [5].

Центральная сенситизация является предиктором плохого ответа на лечение даже после удаления суставных нервных волокон, индуцировавших сенситизацию [6].

Для верификации именно нейропатической этиологии боли можно применять такие инструменты, как опросник DN4, опросник painDETECT.

Для лечения нейропатической боли нестероидные противовоспалительные средства, успешно справляющиеся с умеренной ноцицептивной болью, не всегда оказываются эффективны. Канадская ассоциация боли рекомендует применять в качестве терапии первой линии антиконвульсанты и некоторые антидепрессанты [7]. Из антиконвульсантов предлагаются такие препараты, как габапентин и прегабалин. Габапентиноиды, связываясь с вольтаж-зависимыми кальциевыми каналами на пресинаптической мембране нейронов задних рогов спинного мозга, ингибируют выделение возбуждающих нейротрансмиттеров (субстанция Р, глутамат), что, в свою очередь, ослабляет явление центральной сенситизации и, соответственно, уменьшает выраженность болевого синдрома.

Антидепрессанты (дулоксетин, венлафаксин) ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, что активирует антиноцицептивную систему: включается центральный механизм подавления болевого синдрома и повышается болевой порог.

При неэффективности данных препаратов применяется терапия второй линии, включающая трамадол и опиоидные анальгетики. Трамадол, будучи анальгетиком смешанного типа действия, проявляет себя как слабый опиоид и как трициклический антидепрессант, ингибируя обратный захват серотонина и норадреналина.

В качестве терапии третьей линии рекомендуются каннабиноиды (тетрагидроканнабинол, каннабинол, набилон).

Терапией четвертой линии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, циталопрам) и лидокаин местно, в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС).

Лидокаин блокирует натриевые каналы в дисфункциональных или поврежденных А-δ- и С-волоках, что приводит к подавлению спонтанной эктопической активности и снижению выраженности гипералгезии участков кожи. На А-δ-сенсорные волокна лидокаин в низких концентрациях не влияет. В результате исчезает чувствительность к холодным, теплым, тактильным раздражителям и реакция на глубокое надавливание без развития локального анестезирующего действия.

Преимуществом лидокаин-содержащих ТТС является их местное действие при минимальной выраженности системных побочных эффектов. Также возможно применение мазей с лидокаином, однако в этом случае пациентам нужно носить окклюзионную повязку, при снятии которой у них часто наблюдаются механические повреждения кожи.

Одним из потенциальных методов лечения является применение фактора роста нервов (NGF). Этот фактор является нейротропином, который высвобождается из воспаленных тканей и сенситизирует периферические рецепторы. Опыты на животных показали, что блокирование данного фактора растворимыми рецепторами или моноклональными антителами приводит к значительному уменьшению болевого синдрома [8, 9]. В ходе клинических испытаний танезумаба, человеческого моноклонального антитела к NGF, у пациентов с остеоартритом коленных суставов было достигнуто значительное уменьшение болевого синдрома и улучшение длительной функции [10]. В дальнейшем разработка данного антитела была прекращена из-за прогрессирования остеоартрита, однако клиническая эффективность инновационной таргетной терапии остеоартроза дает уверенность, что в дальнейшем она будет развиваться.

### **Заключение**

Таким образом, причиной нейропатической боли при остеоартрите может являться как непосредственное повреждение иннервирующего сустав волокон, так и центральная сенситизация на фоне длительного воспаления. Лечение подобной боли будет коренным образом отличаться от традиционной терапии боли ноцицептивного характера.

Тем не менее необходима разработка новых подходов к лечению нейропатической боли при остеоартрите, требуется анализ применения отдельных препаратов и их комбинаций и долговременных результатов терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Suri S, Gill SE, de Camin SM, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1423-28. doi: 10.1136/ard.2006.063354.
2. Филатова ЕС. Применение антиконвульсанта прегабалина в практике ревматолога: терапия остеоартрита коленных суставов. *Рус Мед Журн*. 2017; 25:1893-97.
3. Лихачев СА, Усова НН, Савостин АП, Линков МВ. Синдром центральной сенситизации. *Мед Новост*, 2018;1(280):19-23.
4. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, Hofmann G O, Schaible HG. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1383-91. doi: 10.1016 / j.joca.2013.06.018.
5. Sharma L, Pai Y C, Holtkamp K, Rymer WZ. Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1997;40(8):1518-25. doi: 10.1002/1529-0131(199708)40:8<&lt;1518::AID-ART22&&gt;3.0.CO;2-O.
6. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and post-operative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566-72. doi: 10.1016 / j.pain.2010.11.023.
7. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Man*. 2014;19(6):328-35. PMID: PMC4273712.
8. McNamee KE, Burleigh A, Gompels LL, Feldmann M, Allen SJ, Williams RO, Dawbarn D, Vincent TL, Inglis JJ. Treatment of murine osteoarthritis with TrkA5 reveals a pivotal role for nerve growth factor in non-inflammatory joint pain. *Pain* 2010;149:386-92. doi: 10.1016/j.pain.2010.03.002.
9. Koewler NJ, Freeman KT, Buus RJ, Herrera MB, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Peters CM, Sullivan LJ, Kuskowski MA, Lewis JL, Mantyh PW. Effects of a monoclonal antibody raised against nerve growth factor on skeletal pain and bone healing after fracture of the C57BL/6J mouse femur. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1732-42. doi: 10.1359/jbmr.070711.
10. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010;363:1521-31. doi: 10.1056/NEJMoa0901510.

## REFERENCES

1. Suri S, Gill SE, de Camin SM, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1423-28. doi: 10.1136/ard.2006.063354.
2. Filatova ES. Primenenie antikonvulsanta pregabalina v praktike revmatologa: terapiya osteoartroza kolennyih sustavov. *Rus Med Zhurn*. 2017;25:1893-97. (in Russ.).
3. Lihachev SA, Usova NN, Savostin AP, Linkov MV. Sindrom tsentralnoy sensitizatsii. *Med Novosti*: 2018;1(280): 9-23. (in Russ.)
4. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, Hofmann GO, Schaible HG. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1383-91. doi: 10.1016 / j.joca.2013.06.018.
5. Sharma L, Pai YC, Holtkamp K, Rymer WZ. Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1997;40(8):1518-25. doi: 10.1002/1529-0131(199708)40:8<&lt;1518: AID-ART22&&gt;3.0.CO;2-O.
6. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and post-operative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566-72. doi: 10.1016 / j.pain.2010.11.023.
7. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Man*. 2014;19 (6):328-35. PMID: PMC4273712.
8. McNamee KE, Burleigh A, Gompels LL, Feldmann M, Allen SJ, Williams RO, Dawbarn D, Vincent TL, Inglis JJ. Treatment of murine osteoarthritis with TrkA5 reveals a pivotal role for nerve growth factor in non-inflammatory joint pain. *Pain* 2010;149:386-92. doi: 10.1016/j.pain.2010.03.002.
9. Koewler NJ, Freeman KT, Buus RJ, Herrera MB, Jimenez-Andrade J.M., Ghilardi JR, Peters CM, Sullivan LJ, Kuskowski MA, Lewis JL, Mantyh PW. Effects of a monoclonal antibody raised against nerve growth factor on skeletal pain and bone healing after fracture of the C57BL/6J mouse femur. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1732-42. doi: 10.1359/jbmr.070711.
10. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010;363:1521-31. doi: 10.1056/NEJMoa0901510.

Поступила 04.05.2018

УДК 618.19-006.6-08

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (по материалам конференции в Сан-Галлен, 2017)

О. Н. Ганусевич<sup>1</sup>, Т. Н. Нестерович<sup>1</sup>, И. В. Федоркевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

Лечение рака молочной железы (РМЖ) остается актуальной проблемой во всем мире, поскольку продолжается увеличение показателей заболеваемости РМЖ на 20 %, а смертности — на 14 %. Для разработки наиболее оптимального варианта лечения для каждой пациентки необходимо основываться не только на распространенности опухолевого процесса, а что порой и более важно, на биологическом подтипе опухоли. Это позволяет, прежде всего, улучшить отдаленные результаты лечения (увеличение общей и безрецидивной выживаемости), расширить возможности для применения органосохраняющего лечения, снизить частоту послеоперационных осложнений, достигнуть лучших эстетических результатов, а соответственно, и лучшего качества жизни пациенток. С 2017 года для некоторых форм РМЖ сужены показания к применению лучевой и лекарственной терапии, а для агрессивных форм РМЖ (трижды негативный, HER2-позитивный и некоторые формы люминального В рака) наоборот расширены показания к проведению лекарственной (таргетной и химиотерапии), что закреплено в международных рекомендациях по лечению РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, лечение, биологические подтипы.