Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли

Филатова Е.С.[1], Лила А.М.[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель *исследования – изучение вклада нейрогенных механизмов в патогенез хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом (РА), остеоартритом коленных суставов (ОАК) и анкилозирующим спондилитом (АС), а также оценка эффективности антиконвульсанта в составе комплексной терапии РА и ОАК.*

Пациенты и методы. *В исследование включено 518 пациентов, из которых РА имелся у 208 (40,2%), ОАК – у 160 (30,9%) и АС – у 150 (28,9%). Всем пациентам проведены: ревматологическое и неврологическое обследование для определения состояния соматосенсорной системы; диагностика дескрипторов боли, характерных для невропатической и ноципластической боли, с помощью опросников DN4 и Pain DETECT; оценка интенсивности боли в покое по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); алгометрия для выявления вторичной гипералгезии, а также оценка функциональных, аффективных нарушений и качества жизни. Кроме того, изучена эффективность антиконвульсанта в составе комплексной терапии РА и ОАК.*

Результаты и обсуждение. *При РА признаки невропатической боли выявлены у 49,5% пациентов. Статистически значимо чаще это были лица более старшей возрастной категории, длительно болеющие, в основном с поздней рентгенологической стадией, высоким уровнем тревоги и депрессии. Активность заболевания и СОЭ не влияли на выраженность невропатического компонента боли. При ОАК в 37,5% случаев наблюдались признаки ноципластической боли. У больных данной группы статистически значимо чаще отмечались более выраженная боль по ВАШ, худшие функциональное состояние и качество жизни, а также высокий уровень тревоги. При АС ноципластическая боль имелась у 12,7% пациентов. Ее наличие не зависело от возраста и длительности заболевания. При ноципластической боли установлены более высокие активность заболевания, а также выраженность боли и уровень депрессии и более низкие функциональные возможности. Показана эффективность антиконвульсанта в комплексной терапии хронической суставной боли при РА и ОАК, что подтверждает роль центральной сенситизации в патогенезе болевого синдрома при данных заболеваниях.*

Заключение. *Хроническая боль при РА, ОАК и АС у ряда пациентов носит смешанный характер с участием как воспалительных, так и нейрогенных механизмов (невропатических и ноципластических). В связи с этим необходимо обследовать пациентов для выявления невропатического компонента боли, что позволит улучшить ее контроль и обеспечить комплексный подход к терапии. У пациентов с РА и ОАК, имеющих смешанный характер боли, показана эффективность комплексного лечения, включающего препарат центрального действия из группы антиконвульсантов, по сравнению со стандартной противовоспалительной терапией.*

Ключевые слова: *ревматоидный артрит; остеоартрит коленных суставов; анкилозирующий спондилит; центральная сенситизация; невропатическая боль.*

Контакты: *Екатерина Сергеевна Филатова;* ***Es-filatova@mail.ru***

Для ссылки: *Филатова ЕС, Лила АМ. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. Современная ревматология. 2021;15(2):43–49.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2021-2-43-49*

Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain

Filatova E.S.[1], Lila A.M.[1,2]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Department of rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: *to study the contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis (RA), knee osteoarthritis (OAk) and ankylosing spondylitis (AS). To evaluate the effectiveness of an anticonvulsants in complex therapy of RA and OAk.*

Patients and methods. *The study included 518 patients, 208 (40.2%) had definite RA, 160 (30.9%) had OAk and 150 (28.9%) had AS. All patients were rheumatologically and neurologically examined to determine the state of the somatosensory system; DN4 and Pain DETECT questionnaires were used to diagnose pain descriptors characteristic of neuropathic and nocyplastic pain; visual analogue scale (VAS) was used for pain intensity at rest assessment; algometry – for detecting secondary hyperalgesia. Functional, affective disorders and quality of life were assessed as well. Moreover, efficacy of the anticonvulsant in the complex therapy of RA and OAk was evaluated.*

Results and discussion. *49.5% of RA patients had neuropathic pain. It has been statistically significantly shown that older patients with a long*

history of the disease, advanced X-ray stage and high level of anxiety and depression experience neuropathic pain more frequently. Disease activity and ESR level did not affect the severity of the neuropathic component of pain. In 37.5% of OAk cases, signs of nociplastic pain were observed. Patients in this group were in pain according to VAS, worse functional state and quality of life, as well as a higher level of anxiety, the differences were statistically significant. 12.7% of AS patients had nociplastic pain. There was no association with the age and duration of the disease. Higher levels of disease activity, pain and depression and worse functional abilities were observed when nociplastic pain was present. The effectiveness of anticonvulsant is demonstrated in the complex therapy of chronic articular pain in RA and OAk, which confirms the role of central sensitization in the pathogenesis of pain in these diseases.

Conclusion. *Chronic pain in RA, OAk and AS patients in some cases has mixed nature, both inflammatory and neurogenic mechanisms (neuropathic and nociplastic) are involved. It is necessary to examine patients to identify the neuropathic component of pain, which will improve pain control and ensure a holistic approach to therapy. In patients with RA and OAk, having a mixed nature of pain, complex treatment, containing a central action drug from a group of anticonvulsants, is more effective compared with standard anti-inflammatory therapy.*

Keywords: *rheumatoid arthritis; knee osteoarthritis; ankylosing spondylitis; central sensitization; neuropathic pain.*

Contact: *Ekaterina Sergeevna Filatova;* ***Es-filatova@mail.ru***

For reference: *Filatova ES, Lila AM. Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):43–49.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2021-2-43-49*

Хронический болевой синдром – одно из ведущих клинических проявлений и критерий тяжести наиболее распространенных ревматических заболеваний (РЗ), таких как остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит и др. [1]. При этом боль часто рассматривается в качестве индикатора активности заболевания, но она далеко не всегда коррелирует со степенью выраженности иммуновоспалительного процесса и функциональных нарушений [2, 3].

Одним из приоритетных направлений ревматологии является совершенствование патогенетической и симптоматической терапии, направленной на снижение интенсивности боли, вместе с тем от 27 до 60% пациентов с болью в суставах не удовлетворены эффективностью лечения [4].

Согласно данным литературы, у трети пациентов с РА, достигших лабораторной ремиссии, сохранялся выраженный болевой синдром [5–7]. При ОА 40% пациентов с рентгенологическими изменениями в суставах и околосуставных мягких тканях не испытывают боли или она минимальна, тогда как у других отмечается боль при отсутствии видимых структурных изменений в суставах [8, 9].

Эндопротезирование сустава является одним из радикальных методов лечения хронической суставной боли, однако, как показывают результаты многочисленных клинических исследований, у 20–40% пациентов, перенесших операции, боль сохранялась или даже усиливалась [10–13].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что патогенез хронической боли при заболеваниях суставов представляет собой сложный, многокомпонентный процесс, включающий, помимо воспалительных изменений в самом суставе и окружающих его тканях, также другие механизмы.

Согласно современным представлениям, выделяют три различных по патогенезу вида боли: *ноцицептивную*, возникающую при активации периферических болевых рецепторов вследствие воспаления; *невропатическую*, связанную с поражением соматосенсорной нервной системы, и *ноцицпластическую* [14, 15]. «Ноципластическая боль» – новый термин, ранее для ее определения использовали другие названия: «психогенная», «дисфункциональная», «обусловленная центральной сенситизацией» (ЦС) [16–18]. При ноципластической боли отсутствуют признаки воспаления или поражения соматосенсорной нервной системы. Решающую роль в ее возникновении играет ЦС, т. е. усиление нервных сигналов в центральной нервной системе с развитием гиперчувствительности в результате повышенной активности систем восприятия боли и подавления нисходящих ингибирующих путей [19–22].

Вместе с тем в реальной клинической практике врач нередко сталкивается с наличием у пациента смешанной боли, что требует определения ее различных компонентов для назначения патогенетической терапии («персонализированная медицина») [23].

Цель исследования – изучение вклада нейрогенных механизмов в патогенез хронической боли у пациентов с РА, ОА коленных суставов (ОАК) и АС, а также оценка эффективности антиконвульсанта в составе комплексной терапии РА и ОАК.

Пациенты и методы. В исследование включено 518 пациентов: 208 из них (24 мужчины и 184 женщины, медиана возраста 47,7 [40,5; 57] года) страдали РА, 160 (все женщины, медиана возраста 59,8 [56,0; 63,0] года) – ОАК и 150 (123 мужчины и 27 женщин, медиана возраста 34,6 [25,6; 41,0] года) – АС.

Критерии включения: диагноз РА, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г. [24]; диагноз АС, удовлетворяющий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [25]; диагноз ОА согласно критериям ACR 2009 г. [26]; возраст от 18 до 65 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, не связанным с поражением суставов; наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников.

Всем пациентам были проведены неврологическое и общеклиническое обследование с определением активности заболевания при РА по индексу DAS28, при АС по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), оценка симптомов гонартроза с использованием индекса WOMAC и функционального состояния пациентов с АС по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Фенотипы боли определяли по опросникам DN4 (Douleur Neuropathique) и Pain DETECT. С помощью алгометра Wagner FDK20 выявляли наличие вторичной гипералгезии у пациентов с ОАК. Оценку интенсивности боли в покое проводили по визуальной аналоговой шкале (ВАШ),

уровней тревоги и депрессии – по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), а качества жизни – по опроснику EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire).

Эффективность антиконвульсанта оценивали у 30 пациентов с РА и 60 больных ОАК. В первом случае монотерапию синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) сравнивали с комбинированной терапией антиконвульсантом + сБПВП (перекрестный дизайн), а во втором – монотерапию ацеклофенаком сопоставляли с терапией ацеклофенаком + антиконвульсант.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения показателей применяли тест Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]). Данные, полученные при сравнении показателей у одного и того же пациента, анализировали с помощью теста Вилкоксона для зависимых выборок.

Результаты

Анализ данных исследования подгруппы больных РА. У 103 (49,5%) из 208 больных РА выявлен невропатический компонент боли (НКБ) по опроснику DN4 (⩾4 балла). Пациенты с НКБ были статистически значимо старше (50,9 [45,0; 59,0] года), имели большую длительность заболевания (10,69 [3,0; 16,0] года) и более высокие показателями интенсивности боли по ВАШ (63,8 [50,0; 80,0] мм), чем больные без НКБ (44,5 [36,0; 55,0] года, 7,9 [3,0; 10,0] года и 42,1 [40,0; 50,0] мм соответственно; p=0,001 во всех случаях). У пациентов с НКБ чаще диагностировались IV рентгенологическая стадия РА и функциональные нарушения I и III–IV классов, вместе с тем статистически значимых различий в активности иммуновоспалительного процесса (индекс DAS28 и СОЭ) у больных с и без НКБ не получено.

При оценке эмоционально-аффективной сферы по шкале HADS было установлено, что больные РА с НКБ имели значимо более высокий уровень тревоги, депрессии и более низкое качество жизни по EQ-5D, чем пациенты без НКБ (8,56 [5,0;11,0] и 5,54 [3,0;7,0]; 7,43 [5,0; 11,0] и 5,32 [3,0; 6,0]; 0,39 [0,06; 0,59] и 0,54 [0,52; 0,76] соответственно; p<0,005).

Неврологические нарушения были выявлены практически у половины больных (48,1%) с НКБ: преимущественно дистальная сенсомоторная полиневропатия (26,5%), множественные мононевропатии (9,6%), туннельные синдромы (6,7%), сочетание туннельных синдромов и полиневропатии (3,8%), шейная миелопатия (1,5%). В то же время у больных без НКБ поражение периферической нервной системы (ПНС) было диагностировано только в 4% случаев, при этом невропатические болевые феномены локализовались преимущественную в анатомических зонах, соответствующих уровню поражения нервной системы.

Таким образом, по данным комплексного обследования, у 48,1% больных РА имелся смешанный характер болевого синдрома с наличием ноцицептивного и невропатического компонентов. С учетом полученных результатов была оценена эффективность лечения хронической боли при РА препаратом центрального действия из группы антиконвульсантов.

Было отобрано 30 больных РА с НКБ (по опроснику DN4), получавших с БПВП. Во время визита 1 проведены оценка интенсивности боли по ВАШ, показателей опросников DN4 и Pain DETECT и разделение пациентов на две группы по 15 человек в каждой. Перед началом исследования группы статистически значимо не различались по исследуемым показателям.

Пациенты 1-й группы с первого дня исследования получали комбинированную терапию с БПВП + антиконвульсант, дозу которого титровали в течение 28 дней с 75 до 300 мг/сут. В ходе визитов 2 (28-й день) и 3 (56-й день) повторно оценивали те же показатели, что и при визите 1. Визит 4 (84-й день) – контрольный телефонный звонок пациенту для выяснения интенсивности боли по ВАШ.

Больные 2-й группы в первые 28 дней исследования (до визита 2) получали только сБПВП, во время визита 2 к терапии был присоединен антиконвульсант, который они принимали еще 28 дней (до визита 3) с титрованием дозы, как и у пациентов 1-й группы; визит 4 (84-й день) – контрольный телефонный звонок для оценки интенсивности боли по ВАШ.

В 1-й группе между визитами 1 и 2 отмечалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли по ВАШ (с 84,0 [70,0; 87,0] до 55,0 [54,0; 59,0] мм; p=0,02), как и в период между визитами 2 и 3 (с 55,0 [54,0; 59,0] до 30,0 [17,0; 54,0] мм; p=0,02), но между визитами 3 и 4 положительная динамика отсутствовала (30,0 [17,0; 54,0] и 36,0 [32,0; 57,0] мм соответственно; p=0,2).

Во 2-й группе уменьшение интенсивности боли выявлено только на момент визита 2, после добавления к терапии антиконвульсанта: визиты 1–2: 75,0 [56,0; 94,5] и 71,5 [57,0; 90,0] мм соответственно (p=0,13); визиты 2–3: 71,5 [57,0; 90,0] и 54,0 [41,5; 73,5] мм соответственно (p=0,03) и визиты 3–4: 54,0 [41,5; 73,5] и 35,0 [34,5; 46,0] мм соответственно (p=0,05; рис.1).

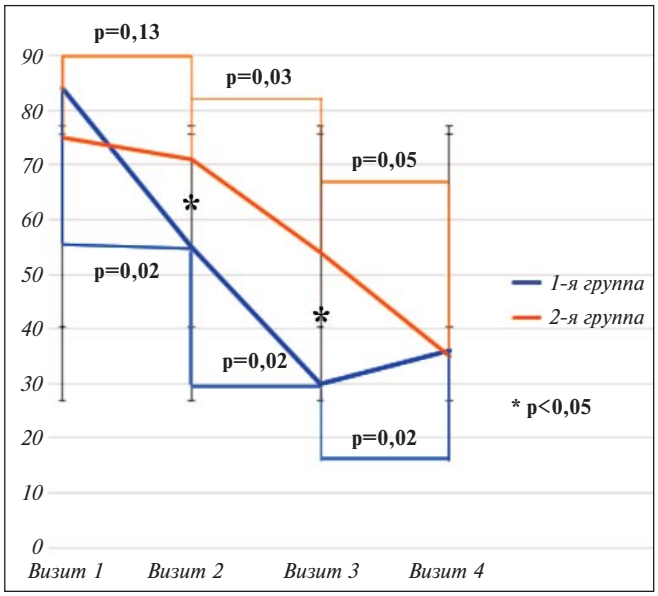

Рис. 1. *Динамика интенсивности боли по ВАШ, мм*
Fig. 1. *Dynamics of pain intensity according to VAS, mm*

Статистически значимое различие между группами отмечено ко времени визита 2, когда длительность терапии антиконвульсантом в 1-й группе составила 28 дней, а во 2-й группе комбинированная терапия только начиналась (55,0 [54,0;59,0] и 71,5 [57,0;90,0] мм соответственно; p=0,01).

В 1-й группе, исходно получавшей комбинированную терапию, определялась значимая положительная динамика (p<0,05) по показателям как DN4 (6,0 [4,0; 6,0]; 4,0 [4,0; 6,0] и 3,0 [2,0; 4,0] балла), так и Pain DETECT (18,0 [16,0; 21,0]; 17,0 [16,0; 21,0] и 7,0 [5,0; 16,0] баллов). Во 2-й группе статистически значимая динамика по DN4 (5,0 [5,0; 5,0] и 3,0 [2,0; 4,0] балла соответственно; p=0,05) и по Pain DETECT (16,0 [14,0; 20,0] и 9,5 [5,0; 12,0] балла соответственно; p=0,02) выявлена лишь между визитами 3 и 4. Значимое различие между 1-й и 2-й группой по опроснику DN4 отмечено только к визиту 2 (4,0 [4,0; 6,0] против 5,0 [5,0; 5,0] баллов соответственно, p=0,05), тогда как по показателям Pain DETECT группы не различались.

Анализ данных исследования подгруппы больных ОАК. При исследовании фенотипа боли при ОАК с помощью опросника DN4 у 60 (37,5%) из 160 женщин определялся невропатический компонент боли (⩾4 балла).

Пациентки были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия НКБ. Больные обеих групп были сравнимы по возрасту (58,9 [55,0; 63,0] и 59,5 [59,0; 63,0] года соответственно; p=0,32), индексу массы тела (33,6 [30,5; 36,9] и 33,6 [29,3; 37,9] соответственно; p=0,6) и длительности заболевания (10,3 [7,0; 15,0] и 9,6 [4,0; 14,0] года соответственно; p=0,31). Вместе с тем пациентки с НКБ имели более выраженную боль по ВАШ (60,1 [50,0; 80,0] мм), чем женщины без НКБ (47,1 [30,0; 6,0] мм, p<0,001), более высокий показатель общего индекса WOMAC (1273,5 [1040,0; 1560,0] и 974,26 [710,0; 1240,0] соответственно; p<0,001), а также более низкое качество жизни – 0,31 [-0,02; 0,52] и 0,46 [0,52; 0,62] соответственно; p<0,001).

С целью определения типа боли пациенткам с ОАК было проведено клинико-неврологическое обследование, которое не выявило поражения соматосенсорной нервной системы. При анализе чувствительных нарушений у 60 больных, у которых сумма баллов по опроснику DN4 была >4, установлено, что у большинства (86,7%) из них имелись аллодиния (44,2%), гипестезия (48,1%) и гипералгезия (42,3%) с локализацией не только в зоне пораженных коленных суставов, но и в смежных анатомически «нелогичных» зонах – области бедер или голеней в различных сочетаниях. Как известно, аллодиния и вторичная гипералгезия являются клиническими признаками ЦС.

Наличие вторичной гипералгезии у пациенток с ОАК также было подтверждено при определении порогов боли на давление в области коленных суставов с помощью алгометра Wagner FDK20. Исследование было проведено у 42 пациенток с ОАК, имевших ⩾4 балла по опроснику DN4, и в контрольной группе здоровых добровольцев (контроль), сопоставимых по полу и возрасту. Пороги боли на давление определяли в области коленных суставов и в области отдаленной точки – *m. Trapezius* (5-я референтная точка).

У пациенток с ОАК по сравнению с контрольной группой выявлены более низкие пороги боли не только в области пораженного коленного сустава (3,3 [2,5; 4,0] и 9,4 [8,5; 10,1] кг/см^2 соответственно, p<0,001), но и в отдаленной референтной точке (5,1 [4,6; 5,7] и 9,4 [9,0; 9,9] кг/см^2 соответственно; p<0,001), что свидетельствует о наличии вторичной гипералгезии в группе ОАК. Таким образом, при ОАК в 38% случаев наряду с ноцицептивной болью были обнаружены признаки ЦС, что указывает на наличие у данных пациенток ноципластического компонента боли.

Выявление у ряда больных ОАК боли смешанного характера послужило основанием для проведения сравнительной оценки эффективности комбинированной терапии нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) + антиконвульсант и монотерапии НПВП.

Дизайн исследования включал три визита: визит 1 – клинико-неврологическое обследование с оценкой функционального индекса WOMAC, невропатической боли по опросникам DN4 и Pain DETECT, интенсивности боли по ВАШ в покое в области коленного сустава и назначение исследуемых препаратов; визит 2 (14-й день терапии) – определение общего индекса WOMAC и интенсивности боли в покое, титрование дозы антиконвульсанта со 150 до 300 мг/сут; визит 3 (42-й день) – оценка тех же показателей, что и во время визита 1.

В исследовании участвовали 60 пациенток с ОАК (средний возраст 59,8±4,46 года) со смешанным характером боли (ноцицептивная и ноципластическая). Пациентки были разделены на две группы по 30 человек в каждой. Пациентки 1-й группы имели статистически меньшую продолжительность заболевания (7,5 [5,0; 15,0] года), чем больные 2-й группы (14,0 [9,0; 17,0] лет; p=0,02), по остальным показателям: WOMAC, DN4, Pain DETECT и ВАШ в покое группы не различались.

Пациентки обеих групп исходно получали ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки, дополнительно больным 1-й группы с первого дня исследования был назначен антиконвульсант в дозе 75 мг 2 раза в сутки, а с 15-го дня его доза увеличена до 150 мг 2 раза в сутки. Общий курс лечения составил 42 дня. Динамика основных параметров исследования (общий индекс WOMAC и боль по ВАШ) представлена на рис. 2.

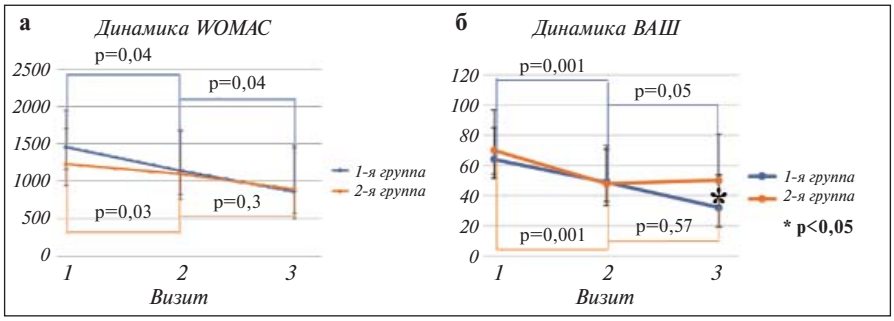

Рис. 2. *Динамика индекса WOMAC (а) и боли по ВАШ (б) у пациенток двух групп с ОАК*
Fig. 2. *Dynamics of the Womac index (a) and pain according to VAS (b) in patients of two groups with OAk*

В 1-й группе, получавшей комбинированную терапию (НПВП + антикновульсант), между визитами наблюдалось достоверное снижение интенсивности боли по ВАШ в покое – с 64,0 до 49,0 и 30 мм соответственно (p<0,05), уменьшение индекса WOMAC – с 1455,0 до 1139,5 и 860,0 соответственно (p<0,05) и выраженности ноципластической боли

по опросникам DN4 (с 6,0 [5,0; 7,0] до 3,0 [1,0; 4,0] баллов; p=0,00001) и Pain DETECT (с 17,0 [16,0; 20,0] до 8,0 [5,0; 14,0] баллов; p=0,0001). Во 2-й группе статистически значимое уменьшение боли отмечено лишь в течение первых 2 нед (с 70,0 [50,0; 80,0] до 48,0 [35,0; 58,0] мм; p=0,001), в дальнейшем позитивной динамики не наблюдалось (48,0 [36,0; 58,0] и 53,0 [29,0; 62,0] мм соответственно; p=0,57; см. рис. 2). На момент визита 3 между группами выявлено статистически значимое различие по показателям DN4 (3,0 [1,0; 5,0] и 5,0 [5,0; 6,0] баллов соответственно; p=0,001), Pain DETET (6,0 [4,0; 16,0] и 16,0 [10,0; 17,0] баллов соответственно; p=0,001) и ВАШ (32,0 [30,0; 40,0] и 50,0 [30,0; 50,0] мм соответственно; p=0,01).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с ОАК при наличии смешанного болевого синдрома на фоне комплексной терапии с применением антиконвульсанта наблюдалась статистически значимая положительная динамика: уменьшение интенсивности боли, улучшение функционального состояния, а также увеличение длительности сохранения эффекта по сравнению с монотерапией НПВП.

Анализ данных исследования подгруппы больных АС. Только у 19 (12,7%) из 150 больных АС была выявлена невропатическая боль по опроснику DN4 (⩾4 балла). При клинико-неврологическом обследовании поражений соматосенсорной нервной системы у этих пациентов не обнаружено, но определялись чувствительные нарушения с локализацией в паравертебральной области в виде гипералгезии (58% случаев), реже гипестезии (26%) и аллодинии (18%).

При сравнении пациентов с DN4 <4 балов и ⩾4 балла было установлено, что невропатические дескрипторы были характерны для больных, имевших более выраженную боль по ВАШ (40,0 [30,0; 60,0] и 60,0 [50,0; 70,0] мм соответственно; p=0,006), субклиническую депрессию (4,3 [3,0; 6,0] и 7,5 [5,0; 9,0] соответственно; p=0,003) и клиническую тревогу (5,9 [3,0; 8,0] и 10,7 [10,0; 12,0]; p=0,001), а также высокую активность АС по индексу BASDAI (4,7 [3,4; 6,4] и 6,7 [6,1; 8,2] соответственно; p=0,002) и низкий функциональный статус по индексу BASFI (3,8 [1,5; 5,9] и 5,8 [4,6; 7,6] соответственно; p=0,002).

Обсуждение. Результаты нашего исследования подтвердили, что в реальной клинической практике у пациентов с РЗ нередко встречается болевой синдром смешанного характера, включающий как воспалительные изменения в суставе, так и невропатическую и/или ноципластическую боль. Известно, что основным механизмом трансформации острой боли в хроническую является ЦС. В таких случаях пациенты с ноцицептивной болью жалуются на жжение, онемение, усиление боли при прикосновении к суставу, ощущения, напоминающие удар током, и др., что указывает на различные сенсорные симптомы, характерные для невропатической боли.

В нашем исследовании с помощью опросника DN4 у 49,5% больных РА были выявлены невропатические дескрипторы, соответствовавшие уровню поражения ПНС, на основании чего сделан вывод о сочетание ноцицептивной и невропатической боли, обусловленной поражением периферической соматосенсорной нервной системы вследствие основного заболевания.

В группе больных ОАК частота невропатических дескрипторов составила 37,5%, но при детальном неврологическом обследовании не выявлено поражения соматосенсорной нервной системы, что исключало наличие невропатической боли. Имевшиеся у пациенток чувствительные нарушения были анатомически «нелогичными» и локализовались вне пораженного сустава, что является характерным клиническим признаком ЦС. Оценка порогов боли на давление позволила объективизировать наличие вторичной гипералгезии, т. е. снижения порогов боли на давление не только в исследованных точках, но и в референтной области. Таким образом, у больных ОАК наряду с ноцицептивной болью присутствовал и ноципластический компонент болевого синдрома.

У пациентов с АС смешанный болевой синдром определялся реже, невропатические дескрипторы имелись лишь в 12,7% случаев, не было поражения соматосенсорной нервной системы, однако у них установлена связь боли с тревогой, депрессией и снижением функционального состояния, что позволяет обсуждать наличие ноципластического компонента боли у пациентов этой группы.

Согласно новой МКБ 11-го пересмотра, хронический болевой синдром при заболеваниях суставов относится к вторичной хронической мышечно-скелетной боли: при РА и АС она рассматривается как боль, обусловленная аутоиммунными и аутовоспалительными расстройствами, а при ОА – как хроническая мышечно-скелетная боль, ассоциированная со структурными изменениями. При этом хронический болевой синдром является самостоятельным заболеванием; интенсивность боли и клинические проявления могут не коррелировать с активностью основного заболевания и требуют мультидисциплинарного подхода [27]. Так, у наших пациентов выраженность НКБ часто не зависела от активности заболевания, определяемой по индексу DAS28, но влияла на интенсивность боли по ВАШ и качество жизни. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения патогенетических механизмов развития боли при заболеваниях суставов.

Определение типа боли при РЗ имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение для разработки программ комплексной патогенетической терапии. Таким инструментом, по нашему мнению, могут быть невропатические опросники в сочетании с неврологическим обследованием больных. В Российской Федерации на сегодняшний день валидизирован опросник DN4, в зарубежных странах более популярен опросник Pain DETECT из-за его психометрических возможностей, он применяется в сочетании с неврологическим осмотром для верификации состояния соматосенсорной системы и локализации чувствительных феноменов [28–31].

Применение у больных РА комплексной терапии с включением антиконвульсанта продемонстрировало статистически значимо более высокую эффективность в отношении не только невропатических дескрипторов боли, но и интенсивности боли по ВАШ. Комплексная терапия хронического болевого синдрома при ОА, включающая НПВП и антиконвульсант, также была более эффективной по сравнению с монотерапией НПВП.

Выбор антиконвульсанта для комплексной терапии смешанной хронической боли при суставном синдроме основывается на его способности уменьшать ЦС как за счет связывания с альфа-2-дельта-протеином и блокады входа Ca^{2+} в клетку, что приводит к уменьшению выброса возбуж-

дающих медиаторов и торможению болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга, а также к снижению уровня гамма-аминомасляной кислоты в голубом пятне, выбросу норадреналина на супраспинальном уровне и усилению нисходящих ингибирующих влияний на нейроны спинного мозга. Эффективность антикоульсантов доказана не только при лечении невропатической боли [32], но и в тех случаях, когда поражение ПНС не определяется и боль носит ноципластический характер, например при фибромиалгии [33].

Заключение. В настоящем исследовании продемонстрировано участие нейрогенных механизмов в патогенезе хронической суставной боли, оценен их вклад в генез смешанного хронического болевого синдрома, в котором наряду с ноцицептивным компонентом боли у 49,5% больных с РА выявляется НКБ, а у 37,5% с ОАК и у 12,7% с АС – ноципластический компонент болевого синдрома. Использование препарата центрального действия из группы антиконвульсантов наряду с назначением НПВП у пациентов со смешанной болью при заболеваниях суставов позволяет более эффективно контролировать болевой синдром и подтверждает важное значение ЦС в патогенезе многокомпонентного болевого синдрома при РЗ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
[Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006].
2. Meirinhos T, Aguiar R, Ambrosio C, et al. Neuropathic pain in rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:A76. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205124.174
3. Perrot S, Cohen M, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):53-9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
4. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006 May;10(4):287-333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. Epub 2005 Aug 10.
5. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Aug;13(8):503-10. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81. Epub 2017 Jun 1.
6. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, et al. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Apr;25(2):165-71. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.011.
7. Wolfe F. Fibromyalgianess. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun 15;61(6):715-6. doi: 10.1002/art.24553.
8. Kidd BL. Osteoarthritis and joint pain. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):6-9. doi: 10.1016/j.pain.2006.04.009. Epub 2006 May 22.
9. Nidhi S, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for Local and Central pain processing. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Dec;50(12):2157-65. doi: 10.1093/rheumatology/ker283. Epub 2011 Sep 27.
10. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, et al. Persistant pain aft er joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011 Mar;152(3):566-72. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.023. Epub 2011 Jan 15.
11. Wylde V, Dieppe P, Hewlett S, et al. Total knee replacement: is it really an effective procedure for all? *Knee*. 2007 Dec;14(6):417-23. doi: 10.1016/j.knee.2007.06.001. Epub 2007 Jun 26.
12. Scott CE, Howie CR, MacDonald D, et al. Predicting dissatisfaction following total knee replacement: a prospective study of 1217 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2010 Sep;92(9):1253-8. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.24394.
13. Lundblad H, Kreicbergs A, Jansson KA. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Feb;90(2):166-71. doi: 10.1302/0301-620X.90B2.19640.
14. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18.
15. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016 Jul;157(7):1382-86. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
16. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):613-23. doi: 10.1002/art.20063.
17. Burgmer M, Pfleiderer B, Maihofner C, et al. Cerebral mechanisms of experimental hyperalgesia in fibromyalgia. *Eur J Pain*. 2012 May;16(5):636-47. doi: 10.1002/j.1532-2149.2011.00058.x. Epub 2011 Dec 19.
18. Brummett C, Clauw D, Harris R et al. We agree with the need for a new term but disagree with the proposed terms. *Pain*. 2016 Dec;157(12):2876. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000717.
19. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Jun;33(3):101415. doi: 10.1016/j.berh.2019.04.007. Epub 2019 May 13.
20. Staud R, Craggs JG, Robinson ME, et al. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain*. 2007 May;129(1-2):130-42. doi: 10.1016/j.pain.2006.10.010. Epub 2006 Dec 6.
21. Данилов АБ, Данилов АлБ. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Москва: АММ ПРЕСС; 2012. 568 с.
[Danilov AB, Danilov AlB. *Upravlenie bol'yu. Biopsikhosotsial'nyi podkhod* [Pain management. Biopsychosocial approach]. Moscow: AMM PRESS; 2012. 568 p.].
22. Yunus MB. Editorial review: An update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2):70-85. doi: 10.2174/1573397111102150702112236.
23. Freynhagen R, Arevalo Parada H, Calderon-Ospina CA, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2019 Jun;35(6):1011-18. doi: 10.1080/03007995.2018.1552042. Epub 2019 Jan 3.
24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
25. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Modified New York criteria 1984 (Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria). *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
26. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):483-9. doi: 10.1136/ard.2009.113100.
27. Perrot S, Cohen M, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):77-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001389.
28. Rifbjerg-Madsen S, Wæhrens EE, Danneskiold-Samsнье B, et al. Psychometric properties of the painDETECT questionnaire in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis: rasch analysis and test-retest reliability. *Health Qual Life Outcomes.* 2017 May 22;15(1):110. doi: 10.1186/s12955-017-0681-1.

29. Ahmed S, Magan T, Vargas M, et al. Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res*. 2014 Oct 14;7:579-88. doi: 10.2147/JPR.S69011. eCollection 2014.
30. Rifbjerg-Madsen S, Christensen AW, Boesen M, et al. The course of pain hypersensitivity according to painDETECT in patients with rheumatoid arthritis initiating treatment: results from the prospective FRAME-cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018 May 30;20(1):105. doi: 10.1186/s13075-018-1581-4.
31. Koop SM, ten Klooster PM, Vonkeman HE, et al. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 3;17(1):237. doi: 10.1186/s13075-015-0761-8.
32. Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and a 2 delta 1calcium-channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect*. 2016 Feb 27; 4(2):e00205. doi: 10.1002/prp2.205. eCollection 2016 Apr.
33. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009 Sep; 145(1-2):69-81. doi: 10.1016/j.pain.2009.05.014. Epub 2009 Jun 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
1.08.2020/12.12.2020/15.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Филатова Е.С. https://orcid.org/0000-0002-2475-8620
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080