

Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость

Олюнин Ю.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Ведущей жалобой у пациентов с ревматоидным артритом (РА) является боль. Это один из основных признаков хронического воспаления, который занимает центральное место в клинической картине заболевания. Боль не относится к числу исходных параметров, которые применяются для вычисления суммарных индексов активности. Тем не менее ее наличие оказывает большое влияние на результат определения активности РА по суммарным индексам. Однако такая система оценки позволяет учитывать только интенсивность боли, тогда как клиническая значимость болевого синдрома во многом определяется его характером. Причины боли при РА могут существенно различаться у разных пациентов, а также у одного больного на ранней и поздней стадиях заболевания, в периоды обострения и снижения воспалительной активности.

При РА боль не всегда ассоциируется с активным воспалительным процессом. В то же время наличие интенсивной невоспалительной боли может существенно повлиять на традиционные показатели воспалительной активности, искажая результат количественного определения активности болезни. В свою очередь, ошибочная оценка активности может стать причиной некорректного выбора тактики лечения. Поэтому использование в клинической практике инструментов, позволяющих достоверно определять характер болевых ощущений, может способствовать значительному улучшению качества медицинской помощи больным РА.

В большинстве случаев наличие боли при РА связано с воспалительными изменениями суставов или околосуставных мягких тканей. Поэтому в комплексной терапии РА наряду с базисными противовоспалительными препаратами широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты. Однако их использование во многом ограничивается риском неблагоприятных реакций. К числу высокоэффективных препаратов с хорошим профилем безопасности относится эторикокиб. На сегодняшний день не разработаны рекомендации по лечению невропатической боли у пациентов с РА. При изучении эффективности трициклических антидепрессантов и каннабиоидов при РА не доказано их преимущества по сравнению с плацебо.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; боль; центральная сенситизация; активность заболевания; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин Ю.А. Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость. Современная ревматология. 2019;13(1):121–128.

Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance

Olyunin Yu.A.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

The chief complaint of patients with rheumatoid arthritis (RA) is pain. The latter is one of the main signs of chronic inflammation, which holds a central position in the clinical picture of the disease. Pain is not among the baseline parameters that are used to calculate total disease activity indices. Nevertheless, pain greatly influences the result of RA activity determination using the total indices. However, this assessment system can take into account only the intensity of pain, whereas the clinical significance of pain syndrome is largely determined by its nature. The causes of pain in RA can be different in different patients and even in one patient at early and late stages of the disease, during the periods of exacerbation and attenuation of the inflammatory activity.

Pain in RA is not always associated with the active inflammatory process. At the same time, intense non-inflammatory pain can significantly affect the traditional indicators of inflammatory activity, by distorting the result of quantitative determination of disease activity. In turn, an erroneous activity assessment may cause an incorrect choice of treatment policy. Therefore, the clinical use of tools that reliably determine the nature of pain, can contribute to a significant improvement in the quality of care for RA patients.

In most cases pain in RA is associated with inflammatory changes in joints or periarticular soft tissues. Therefore along with disease-modifying anti-rheumatic drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in the combination therapy of RA. However, their use is limited by a risk of adverse reactions. Etoricoxib is one of the highly effective drugs with a good safety profile. Currently, there are no recommendations for the treatment of neuropathic pain in patients with RA. Investigating the efficacy of tricyclic antidepressants and cannabinoids in RA has failed to prove their advantages over placebo.

Keywords: rheumatoid arthritis; pain; central sensitization; disease activity; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Yury Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin Yu.A. Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):121–128.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-121-128

Ревматоидный артрит (РА) – прогрессирующее хроническое воспалительное заболевание суставов с вариабельным течением и прогнозом, которое характеризуется широким спектром клинических проявлений – от сравнительно доброкачественных форм до тяжелых вариантов с быстрой инвалидизацией пациентов [1]. Существующие в настоящее время противоречивые препараты позволяют эффективно подавлять развитие характерного для РА хронического воспалительного процесса [2]. Однако ответ на лечение в каждом случае определяется индивидуальными особенностями больного, и современные рекомендации указывают на необходимость регулярного контроля эффективности проводимой терапии с помощью количественных методов оценки воспалительной активности [3].

Ассоциация ревматологов России рекомендует оценивать активность РА с помощью индекса DAS28 [4]. Эксперты EULAR предлагают использовать для такого контроля один из трех суммарных индексов активности болезни – DAS28, SDAI или CDAI [5]. В качестве исходных параметров для их вычисления применяются показатели, отражающие выраженность хронического воспаления, включая нарушения, которые выявляются при объективном исследовании больного, лабораторные изменения и тот дискомфорт, который испытывает пациент в связи с заболеванием. Ведущей жалобой, с которой больные РА приходят к врачу, является боль [6]. Это один из основных признаков хронического воспаления, который занимает центральное место в клинической картине заболевания. 68% больных РА ставят боль на первое место среди всех параметров, которые им хотелось бы улучшить, и 90% пациентов включают ее в число трех основных параметров [7].

Тем не менее боль не входит в число исходных параметров, которые применяются для вычисления суммарных индексов активности. При разработке индекса DAS было установлено, что показателем, наиболее полно отражающим воздействие болезни на пациента, является не боль, а общая оценка состояния здоровья больным. Для обозначения этого признака позднее также использовались термины «общая оценка активности болезни больным» и «общая оценка больного» (ООБ). Фактически ООБ представляет собой интегральный показатель, который одновременно характеризует все проблемы больного, связанные с хроническим артритом. При определении данного показателя врач просит пациента оценить по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), насколько сильное влияние на него оказывает артрит с учетом всех имеющихся нарушений [8]. Позднее при создании упрощенных индексов SDAI и CDAI в качестве исходного параметра также использовалась ООБ. Она стала и одним из четырех критериев ремиссии РА, рекомендованных экспертами ACR и EULAR [9].

Безусловно, наличие боли оказывает существенное влияние на значение ООБ и на результат определения активности РА по суммарным индексам, которые вычисляются с применением данного показателя [10]. Однако такая система оценки позволяет учитывать только интенсивность боли, тогда как клиническая значимость имеющегося у пациента болевого синдрома во многом определяется его характером. Пациенты с активным артритом часто описывают имеющуюся у них боль как ноющую, острую, пульсирующую, мягкую или стреляющую, а также как утомляющую или изнуряющую [11]. При меньшей активности воспаления встречается

ся грызущая, беспокоящая, мягкая или тупая боль. В ряде случаев у пациентов с РА боль имеет невропатический компонент, что может указывать на ее связь с патологией нервной системы или центральной сенситизацией.

Больные сообщают об изменениях болевых ощущений, которые могут происходить на протяжении суток, нескольких дней или месяцев. Боль является одним из основных проявлений обострения РА наряду с объективными признаками воспаления, психологическими факторами и утомляемостью. Согласно определению OMERACT, *обострение РА представляет собой совокупность симптомов достаточной продолжительности, которые не могут быть самостоятельно купированы пациентом и требуют адекватной коррекции терапии* [12]. Боль может оказывать существенное влияние на качество жизни, значительно ограничивая возможность профессиональной или повседневной деятельности.

Применение синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) обеспечивает значительное уменьшение боли. Однако, несмотря на достигнутые успехи, хроническая боль остается самой серьезной проблемой для многих больных РА. 82% пациентов, считавших, что заболевание у них практически полностью контролируется, продолжали испытывать умеренную или даже сильную боль [13]. Около 12% пациентов, находившихся в ремиссии по DAS28, отмечали клинически значимую боль [14]. Через год после назначения ГИБП более чем у 50% больных РА сохранялась существенная боль [15]. D.F. McWilliams и соавт. [16] при анализе результатов 3-летнего наблюдения трех когорт больных РА (всего 9493 пациента) выявили стойкую боль в 59–79% случаев. Ее наличие ассоциировалось с более выраженными функциональными нарушениями и курением.

Причины боли при РА могут существенно различаться у разных пациентов, а также у одного больного на ранней и поздней стадиях заболевания, в периоды обострения и снижения воспалительной активности. Возникающая при РА боль является результатом сочетанного влияния суставных изменений и процессинга болевых ощущений в периферических, спинальных и супраспинальных болевых путях. Интенсивность, распространение и характер боли зависят от прямой активации периферических ноцицепторов, а также модуляции чувствительности периферических и центральных нейронов ноцицептивных путей.

Типичные для хронического артрита периферические механизмы воспалительной боли включают активацию ноцицепторов и сенситизацию их за счет воспаления суставов [17]. Воспаленная синовиальная оболочка вырабатывает различные медиаторы и цитокины. Под влиянием этих продуктов внутриклеточные сигнальные пути запускают каскад фосфорилирования, который снижает порог выработки потенциалов действия для ноцицепторных нейронов, повышая тем самым болевую чувствительность [18].

Провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ6, ИЛ17, могут оказывать прямое влияние на ответ ноцицепторных нейронов [19]. На сенсорных нейронах были обнаружены рецепторы к ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ17. Кроме того, нейроны ганглия дорзального корешка экспрессируют проводящую сигнал трансмембранную субъединицу, которая связывает комплекс ИЛ6 – рецептор ИЛ6. Введение ФНО α , ИЛ6, ИЛ17 в нормальные коленные суставы крыс приводило к

повышению частоты потенциалов действия С-волокон в ответ на болевые и неболевые стимулы [20]. Воспалительные стимулы, индуцирующие хроническую боль, во многих случаях удается эффективно контролировать с помощью противоревматических препаратов.

Помимо периферических воспалительных стимулов, заметную роль в формировании боли играет ее процессинг в ЦНС, который во многом определяет интенсивность и характер болевых ощущений. Одним из наиболее существенных факторов, способствующих сохранению стойкой боли при РА, являются нарушения центральных регуляторных механизмов, прежде всего центральная сенситизация, которая представляет собой чрезмерную реакцию ноцицептивных нейронов ЦНС на нормальные или подпороговые афферентные стимулы. Как и периферическая сенситизация, изменение центральной регуляции боли может сопровождаться развитием гипералгезии (возникновение чрезмерной боли в ответ на болевой стимул) и аллодинии (возникновение боли под влиянием стимула, который в норме боли не вызывает).

Для изучения центральных механизмов формирования боли используется психофизиологическое исследование, известное как *количественное сенсорное тестирование*. При этом оценка регуляции болевой чувствительности может выполняться с помощью различных средств, включая давление тупым предметом, укол, высокую или низкую температуру, электрическую стимуляцию. Поверхностная чувствительность обычно исследуется с помощью укола тупой иглой. Реакция на сдавление глубоких тканей, включая мышцы, капсулу сустава, периост, оценивается с использованием альгометра. Эти ткани являются источником боли при артрите, и возникающий болевой ответ может иметь такой же механизм, как и болезненность суставов при пальпации, которая учитывается при определении числа болезненных суставов (ЧБС) [21].

Пока недостаточно изучены различия центрального процессинга при использовании разных стимулов. Такие различия могут, в частности, обуславливать несоответствие результатов, наблюдающихся при использовании механических и термальных стимулов. Тестирование с применением механических стимулов при РА, по-видимому, может быть более адекватным, поскольку воспаленный сустав в основном испытывает механическую нагрузку. Кожная иннервация отличается от иннервации глубоких структур, включая синовию и кость. Кожа содержит специализированные чувствительные нервные окончания и медленно проводящие кожные чувствительные С-волокна, среди которых выделяют пептидергические (содержащие субстанцию Р и пептид, связанный с геном кальцитонина) и непептидергические. В то же время синовиальная оболочка и кость не имеют непептидергических немиелинизированных нервных окончаний [22].

Воспаленные суставы характеризуются повышенной болевой чувствительностью за счет периферической сенситизации, индуцированной локальным воспалением. Эта повышенная чувствительность обуславливает усиление ноцицептивной импульсации в ответ на нормальные стимулы. При этом зоны, удаленные от пораженного сустава, также могут иметь повышенную болевую чувствительность, что указывает на усиление восприятия боли за счет центральных механизмов и ослабление нормальной антиноцицептивной модуляции у больных РА [23].

Наиболее часто используются три варианта количественного сенсорного тестирования: оценка порогов болевой чувствительности, временной суммации (ВС) и кондиционной модуляции боли.

Болевой порог представляет собой уровень интенсивности воздействия, при котором соответствующее ощущение становится болезненным. Более высокий порог отражает более низкую чувствительность к боли. Для оценки болевых порогов могут использоваться различные стимулы, включая давление, тепло, холод, ишемию. Одним из наиболее распространенных стимулов для оценки болевого порога при РА является давление. Считается, что оно позволяет более корректно оценить боль, связанную с артритом. С помощью альгометра исследователь в течение короткого времени надавливает на соответствующий участок кожи и затем несколько раз повторяет эту процедуру, наращивая усилие, с постоянной скоростью (обычно 1 кг/с) до появления боли [24].

N. Joharatnam и соавт. [25] оценивали болевые пороги в области коленного сустава, большеберцовой кости и грудины у 50 больных РА, состояние которых оставалось стабильным на фоне лечения БПВП. Повышенная чувствительность к боли отмечалась как в области сустава, так и на других участках. Снижение болевого порога ассоциировалось с увеличением ЧБС, ООБ, более выраженной симптоматической фибромиалгии и более тяжелой депрессией.

ВС отражает динамику болевой чувствительности при повторяющемся воздействии раздражающего стимула. Это естественный нейрофизиологический феномен, который обусловлен суммацией ответов С-волокон при коротких интервалах между стимулами, когда возникший постсинаптический потенциал не успевает полностью затихнуть до начала действия следующего стимула. При этом повторное действие болезненных стимулов сопровождается увеличением интенсивности болевых ощущений, хотя стимул не меняется [26]. При изучении ВС у больных РА были получены противоречивые результаты. В некоторых работах выявлены более высокие значения ВС при РА, чем в контроле, что может быть следствием центральной сенситизации [27]. Другие авторы наблюдали сопоставимые значения ВС при РА и в контроле [28].

A.W. Christensen и соавт. [29] оценивали ВС и выполняли УЗИ суставов у больных РА до назначения БПВП. При этом более высокий исходный счет по данным энергетического доплера ассоциировался с более значительным снижением воспалительной активности после 4 мес лечения. Однако результаты определения ВС не позволяли прогнозировать ответ на лечение. Поскольку ВС является очень вариабельным показателем и его повышение может быть присуще лишь какой-то определенной подгруппе больных РА, для оценки роли ВС может потребоваться значительно большее число наблюдений.

Кондиционная модуляция боли позволяет оценить состояние нисходящих ингибирующих болевых путей. Тест включает два раздражающих воздействия: кондиционный стимул, который активизирует нисходящие ингибирующие пути и тестовый стимул, с помощью которого определяется чувствительность к боли до и после действия кондиционного стимула. У здоровых людей при нормальном состоянии нисходящих ингибирующих болевых путей посткондиционный тестовый стимул воспринимается как менее болез-

ненный, чем прекодиционный, поскольку кондиционный стимул активирует нисходящие ингибирующие пути, снижая болевую чувствительность. При хронических заболеваниях, сопровождающихся болью, функция нисходящих ингибирующих болевых путей может быть нарушена, поэтому и снижение болевой чувствительности в ответ на кондиционный стимул может быть нарушено.

Y.C. Lee и соавт. [30] провели количественное сенсорное тестирование у 139 больных РА. Определяли болевой порог при надавливании (БПН), кондиционную модуляцию боли и ВС. Низкий БПН (высокая болевая сенситизация) на всех исследованных участках ассоциировался с высокими значениями индекса CDAI, ООБ и ЧБС. Высокая ВС, которая также отражает повышенную болевую сенситизацию, достоверно ассоциировалась с высокими значениями CDAI, ООБ, общей оценки врача (ООВ) и ЧБС. Кондиционная модуляция боли была связана только с ЧБС. Эти данные показывают, что болевая сенситизация, которая оценивалась по БПН и ВС, может индуцировать завышенные значения ООБ, ЧБС и ООВ и стать причиной значительного увеличения суммарных индексов и некорректного определения уровня воспалительной активности. Между тем повышение центральной сенситизации, ведущее к уменьшению кондиционной модуляции боли, может быть связано, в частности, с нарушением сна [31].

Помимо количественного сенсорного тестирования для изучения механизмов формирования боли при РА применялась также *инструментальная нейровизуализация*. Обычно использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет оценить как структурные особенности, так и функцию ЦНС. В ходе структурного исследования изучались размеры различных отделов мозга у испытуемых, имевших и не имевших хроническую боль. С помощью функциональной МРТ (фМРТ) оценивались изменения кровотока, которые могут отражать активность нервной системы. Эти исследования дали возможность идентифицировать несколько регионов мозга и нервных путей, которые активируются у пациентов с хронической болью.

По сравнению с контролем у больных РА отмечалось увеличение объема нескольких субкортикальных структур, включая хвостатое ядро, прилежащее ядро и наружную часть чечевичного ядра. Эти регионы участвуют в аффективном, когнитивном и сенсорно-дискриминантном процессинге боли [32]. Выявленные изменения могут быть обусловлены реакцией соответствующих структур мозга на длительное болевое раздражение. Нельзя также исключить, что их возникновение может быть отчасти связано с действием и других факторов, включая воспалительные изменения, медикаментозную терапию, изменение физической активности.

В отличие от структурных нарушений, функциональные параметры более динамичны и могут отражать имеющиеся у пациента особенности клинической симптоматики. Так, при использовании фМРТ было показано, что депрессивные симптомы отчетливо ассоциируются с признаками активации медиальных отделов префронтальной коры (МОПК) [33]. Авторы считают, что эта зона может быть важным центром эмоционального процессинга боли при РА. Данное предположение согласуется и с другими сообщениями об участии МОПК в процессинге боли при хронических болевых синдромах [34].

Помимо центральной сенситизации, причиной возникновения невропатической боли (НБ) у больных РА может стать патология ЦНС или периферической нервной системы. Поражение ЦНС при РА обычно представлено шейной миелопатией [35]. Ее клинические проявления определяются характером имеющихся у пациента структурных нарушений, которые во многих случаях остаются бессимптомными, но у некоторых пациентов представляют угрозу для жизни. Характерное для РА поражение шейного отдела позвоночника обусловлено хроническим воспалением расположенных здесь синовиальных суставов, которое сопровождается поражением связочного аппарата и развитием подвывихов.

Наиболее часто встречается атлантоаксиальный подвывих (ААП), который при использовании компьютерной томографии (КТ) и МРТ может быть обнаружен у 45% больных РА. ААП нередко остается бессимптомным. Характерным клиническим признаком является боль в области шеи. Сдавление нервных корешков, выходящих из C_1 , может стать причиной тяжелой боли в области затылка. В некоторых случаях ААП сопровождается компрессией спинного мозга с появлением слабости и нарушения чувствительности верхних и нижних конечностей, а также дисфункции сфинктеров. Субаксиальные подвывихи также могут вызывать компрессию спинного мозга и нервных корешков. При этом появляются онемение и боль в зоне иннервации соответствующих структур.

Основными вариантами поражения периферической нервной системы у больных РА являются компрессионные синдромы, полиневропатия, множественный мононеврит. V. Agarwal и соавт. [36] при электрофизиологическом исследовании обнаружили признаки невропатии у 62 (57,4%) из 108 больных РА; у 53 (85,5%) из этих пациентов выявлена аксональная дегенерация и у 9 – демиелинизация. В 38 случаях отмечалась невропатия нижних, в 9 – верхних, в 15 – нижних и верхних конечностей. У 28 больных диагностирована чисто сенсорная, у 25 – сенсомоторная невропатия, у 8 – множественный мононеврит и еще у 1 – хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия. У 12 больных обнаружен синдром карпального канала.

Некомпрессионные невропатии при РА могут протекать бессимптомно или приводят к возникновению боли, парестезий, мышечной слабости. Эти симптомы зачастую трактуются как проявление суставной патологии и могут существенно ухудшать состояние больных. Первично сенсорная невропатия обычно связана с аксональной дегенерацией и демиелинизацией. Она чаще протекает с поражением нижних конечностей, сопровождается парестезиями, онемением, жгучей болью и в ряде случаев сочетается с моторным дефицитом. Диагноз может быть подтвержден с помощью электронейромиографии. Множественный мононеврит – это болезненная асимметричная асинхронно развивающаяся сенсорная и моторная периферическая невропатия с изолированным поражением нервов как минимум двух разных регионов. К числу типичных проявлений относится свисающая стопа и свисающая кисть. Эти изменения обусловлены некротизирующим или окклюзивным васкулитом *vasa nervorum*, ведущим к аксональной дегенерации. Множественный мононеврит считается диагностическим признаком ревматоидного васкулита [37]. Компрессионные невропатии нередко возникают уже на ранней стадии РА на

фоне активного артрита и наиболее часто представлены синдромом карпального канала (у 23–69% больных) [35].

Таким образом, боль, которая возникает у больных РА, далеко не всегда ассоциируется с активным воспалительным процессом. В то же время наличие достаточно интенсивной невоспалительной боли может существенно повлиять на такие традиционные показатели воспалительной активности, как ООБ, ООВ, ЧБС, искажая результат количественного определения активности болезни. В свою очередь, ошибочная оценка активности может стать причиной некорректного выбора тактики лечения. Поэтому использование в клинической практике инструментов, позволяющих достоверно определять характер имеющихся у пациента болевых ощущений, может способствовать значительному улучшению качества медицинской помощи больным РА.

D.F. McWilliams и соавт. [38], наблюдавшие 1189 больных РА, показали, что в значительной части случаев повышение DAS28, связанное с величиной ОАБ и ЧПС, ассоциировалось с низкой вероятностью уменьшения боли. Авторы предположили, что у части больных увеличение этих показателей может быть вызвано не воспалением, а центральной сенситизацией. В настоящее время одним из наиболее популярных инструментов для выявления НБ является опросник PainDETECT (PD). При обследовании больных РА отмечены его приемлемые психометрические свойства [39]. PD позволяет классифицировать НБ как вероятную ($PD > 18$) или возможную ($13 \leq PD \leq 18$). $PD < 13$ показывает, что боль не является невропатической. При этом у значительной части пациентов, имеющих признаки НБ, выявляется клиническая симптоматика невропатии [40].

S. Ahmed и соавт. [41] у больных РА использовали ВАШ для оценки интенсивности боли и PD для уточнения ее характера. Более чем у 50% пациентов интенсивность боли превышала 54 мм по ВАШ, хотя они получали стабильную терапию БПВП, которая позволяла эффективно контролировать активность заболевания (среднее значение DAS28 $2,07 \pm 0,9$). В то же время у значительной части пациентов при использовании PD были обнаружены признаки НБ. Авторы считают, что у многих больных РА сохранение боли при эффективном подавлении воспалительной активности может быть обусловлено процессами сенситизации. S. Ito и соавт. [42] с помощью PD обследовали 300 больных РА. В 9 (3%) случаях у них была обнаружена вероятная и в 33 (11%) – возможная НБ. После исключения больных с сахарным диабетом, патологией позвоночника, опоясывающим лишаем и неврологическими заболеваниями остались 5 (1,7%) и 23 (7,7%) пациента, имевших соответственно вероятную и возможную НБ при отсутствии заболеваний, которые могли бы ее индуцировать. Индекс массы тела (ИМТ), DAS28, СРБ, интенсивность боли по ВАШ и общий счет PD были достоверно выше у пациентов с вероятной или возможной НБ, чем у пациентов, у которых такой боли не было. ИМТ ≥ 22 кг/м² и отсутствие клинической ремиссии ассоциировались с наличием НБ.

S. Riefbjerg-Madsen и соавт. [43] анализировали материалы обследования больных РА, включенных в датский регистр DANBIO. 7054 пациента заполнили PD (у 3826 был РА, у 1180 – псориатический артрит, у 1093 – спондилоартриты). В 63% случаев интенсивность боли по ВАШ превы-

шала 30 мм. В 20% случаев счет PD соответствовал вероятной (> 18) и в 24% – возможной (13–18) НБ. $PD > 18$ достоверно ассоциировался с более высокими значениями DAS28, ООБ и ЧБС, но не был связан с числом припухших суставов (ЧПС) и уровнем СРБ. S.M. Коор и соавт. [44] обследовали 159 больных, включенных в датский регистр мониторинга PADREAM. У 27 (17%) из них, согласно PD, имелась вероятная и у 34 (21,4%) – возможная НБ. Ее наличие ассоциировалось с большей интенсивностью боли по ВАШ, более частым использованием анальгетиков, большим ЧБС и более низкими показателями качества жизни по SF-36. Эти больные также чаще соответствовали критериям фибромиалгии.

Е.С. Филатова и Ш.Ф. Эрдес [45] обследовали 183 больных РА, наблюдавшихся в НИИР им. В.А. Насоновой. Для выявления невропатического компонента боли (НКБ) авторы использовали опросник DN4. 73 (43%) больных имели НКБ ($DN \geq 4$). Наличие НКБ ассоциировалось с более старшим возрастом, большей продолжительностью заболевания и более выраженными функциональными нарушениями. В то же время активность заболевания по DAS28 и СОЭ не влияли на интенсивность боли. При исследовании неврологического статуса у 96% больных с НКБ выявлено поражение нервной системы, которое в 55% случаев было представлено дистальной сенсомоторной полиневропатией, в 14% – туннельными синдромами, в 19% – мононевропатией, в 4% – шейной миелопатией и в 4% – сочетанием полиневропатии с туннельными синдромами.

Наличие у больных РА различных механизмов возникновения боли диктует необходимость дифференцированного подхода к выбору анальгетической терапии. Безусловно, центральное место в лечении заболевания занимает применение синтетических БПВП и ГИБП, которые в комбинации с глюкокортикоидами или без них позволяют у многих больных эффективно подавлять болевой синдром. Однако в ряде случаев, несмотря на применение этих средств, у пациентов сохраняется клинически значимая боль, для подавления которой в комплексном лечении РА широко применяются анальгетики. В большинстве наблюдений наличие боли при РА связано с воспалительными изменениями суставов или околосуставных мягких тканей. Поэтому в качестве обезболивающего средства наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые позволяют существенно повысить эффективность противоревматической терапии, но характеризуются риском возникновения неблагоприятных реакций (НР), в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому НПВП следует с особой осторожностью применять при наличии в анамнезе заболеваний ЖКТ и СССР.

Риск НР со стороны ЖКТ значительно снижается при использовании селективных ингибиторов циклооксигеназы 2. К их числу относится эторикоксиб¹. В ЖКТ препарат быстро и полностью адсорбируется, достигая максимальной концентрации в крови через 1 ч после приема внутрь [46]. После приема пищи адсорбция замедляется, но не уменьшается. Период полувыведения препарата составляет 22 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. По данным клинических испытаний, при РА эторикоксиб не уступал по эффективности

¹Костарокс.

О Б З О Р Ы

другим НПВП или превосходил их [47]. В дозе 90 мг/сут эторикоксид был сопоставим с диклофенаком 150 мг/сут.

К. Vickham и соавт. [48] у 1404 больных РА сравнивали эффективность эторикоксида в дозах 90 и 60 мг/сут. Обе дозы обеспечивали достоверное уменьшение активности РА по DAS28. Однако при назначении эторикоксида по 90 мг/сут динамика ООБ была достоверно более благоприятной, а частота НР — сопоставимой. В то же время увеличение дозы >90 мг/сут не сопровождалось соответствующим повышением эффективности. Поэтому при РА эторикоксид обычно назначается по 90 мг/сут. В этой дозе он превосходил по эффективности напроксен 500 мг 3 раза в день [47].

Интересно, что, судя по недавним публикациям, эторикоксид способен эффективно воздействовать и на НБ. Так, Р. Moss и соавт. [49] назначали его по 60 мг/сут 80 больным остеоартритом (ОА) коленного сустава. Наличие невропатической боли у этих пациентов оценивалось по опросникам PD и PQAS (Pain quality assessment scale). Через 14 дней после начала лечения у пациентов, получавших эторикоксид, зафиксировано улучшение на 23,6% по общему счету PD, тогда как в группе плацебо наблюдалось ухудшение на 14%. В 22,5% случаев на фоне лечения эторикоксибом отмечалось исчезновение признаков невропатической боли. За этот же период в группе плацебо у 12,5% пациентов появились отсутствовавшие ранее симптомы НБ. PQAS у пациентов, получавших эторикоксид, показал достоверное улучшение по пароксизмальной и поверхностной шкалам, отражающим наличие НБ: соответственно на 36,9% и на 29,4%. Отмечалось также достоверное уменьшение локальной холодовой гипералгезии и распространенной механической гипералгезии. Существенное уменьшение НБ при назначении эторикоксида больным ОА наблюдали также L. Arendt-Nielsen и соавт. [50]. Этот эффект может быть связан с его действием на центральную сенситизацию за счет способности проникать через гематоэнцефалический барьер.

[51] В метаанализе X. Feng и соавт. оценивалась безопасность применения эторикоксида по сравнению с другими НПВП. Было показано, что риск возникновения НР со

стороны ЖКТ при назначении эторикоксида был не выше, чем при использовании плацебо, и значительно ниже, чем при применении диклофенака или напроксена. Метаанализ R. de Vecchis и соавт. [52] был посвящен кардиоваскулярной безопасности различных НПВП. Авторы пришли к заключению, что риск развития НР со стороны ССС при назначении эторикоксида и плацебо был сопоставим.

Пока мы не имеем рекомендаций по лечению НБ у больных РА. При изучении эффективности трициклических антидепрессантов и каннабиоидов при РА не выявлено их преимущества по сравнению с плацебо [53–55]. Определенный интерес могут представлять результаты небольшого исследования, в котором оценивалась эффективность милнаципрана, ингибитора обратного захвата серотонина и норадренина [56]. При назначении его по 50 мг дважды в день динамика боли в целом была сопоставима с таковой при использовании плацебо. Но в подгруппе больных с хорошо контролируемой воспалительной активностью (суставной счет ≤ 1) милнаципран достоверно превосходил по эффективности плацебо.

Таким образом, в настоящее время в клинической практике для оценки статуса больных РА широко применяются количественные методы определения воспалительной активности. Их использование дало возможность разработать стандартизированный подход к определению тактики ведения пациентов. Данный подход лежит в основе российских и международных рекомендаций по лечению РА и предусматривает регулярную коррекцию противоревматической терапии до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень активности (ремиссия или низкая активность заболевания). Между тем значения ключевых параметров, используемых для вычисления суммарных индексов активности, включая ООБ, ООВ и ЧБС, могут во многом зависеть от имеющейся у пациента невоспалительной боли. Внедрение в клиническую практику инструментов, позволяющих уточнять характер болевых ощущений, может способствовать существенному повышению надежности оценки воспалительной активности и уменьшению числа ошибок при определении тактики ведения больных РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зинчук ИЮ, Амирджанова ВН. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(3):331–5. [Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(3):331–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-331-335
2. Кусевич ДА, Авдеева АС. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):420–8. [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55(4):420–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-420-428
3. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(5):557–71. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: russian and international guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(5):557–71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
4. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008; 46(1): 5–16. [Karateev DE, Olyunin YuA. About classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008; 46(1):5–16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-848
5. Smolen JS, Landewo O R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun; 76(6):960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
6. Филатова ЕС, Алексеев ВВ, Эрдеc ШФ. Болевой синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011; 49(6):32–5. [Filatova ES, Alekseev VV, Erdes ShF. Pain syndrome in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49(6):32–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-517
7. Heiberg T, Finset A, Uhlig T, Kvien TK. Seven year changes in health status and priorities for improvement of health in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb; 64(2):191–5.
8. Radner H, Chatzidionysiou K, Nikiphorou E, et al. 2017 EULAR recommendations for a core data set to support

- observational research and clinical care in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr; 77(4):476-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212256.
9. Олюнин ЮА. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):9-13. [Olyunin YuA. Assessment of the status of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):9-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-497
10. Furu M, Hashimoto M, Ito H, et al. Discordance and accordance between patient's and physician's assessments in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(4):291-5. doi: 10.3109/03009742.2013.869831.
11. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Oct; 10(10):581-92. doi: 10.1038/nrrheum.2014.64
12. Bingham CO^{3rd}, Pohl C, Woodworth TG, et al. Developing a standardized definition for disease «flare» in rheumatoid arthritis (OMERACT 9 Special Interest Group). *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2335-41. doi: 10.3899/jrheum.090369
13. Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 2010 Jul-Aug;38(4): 1213-24.
14. Lee YC, Cui J, Lu B, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 8;13(3):R83. doi: 10.1186/ar3353.
15. McWilliams DF, Walsh DA. Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor- α -inhibitors in people with rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 12;17:337. doi: 10.1186/s12891-016-1192-7.
16. McWilliams DF, Dawson O, Young A, et al. Discrete trajectories of resolving and persistent pain in people with rheumatoid arthritis despite undergoing treatment for inflammation: Results from three UK cohorts. *J Pain*. 2019 Jan 15. pii: S1526-5900(18)30478-4. doi: 10.1016/j.jpain.2019.01.001.
17. Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory Causes of Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Jun;18(6):30. doi: 10.1007/s11926-016-0581-0
18. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol*. 2017 Jan;38(1):5-19. doi: 10.1016/j.it.2016.10.001
19. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(5):470.
20. Brenn D, Richter F, Schaible HG. Sensitization of unmyelinated sensory fibers of the joint nerve to mechanical stimuli by interleukin-6 in the rat: an inflammatory mechanism of joint pain. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):351-9
21. Pollard LC, Ibrahim F, Choy EH, Scott DL. Pain thresholds in rheumatoid arthritis: the effect of tender point counts and disease duration. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):28-31. doi: 10.3899/jrheum.110668
22. Chartier SR, Thompson ML, Longo G, et al. Exuberant sprouting of sensory and sympathetic nerve fibers in nonhealed bone fractures and the generation and maintenance of chronic skeletal pain. *Pain*. 2014 Nov;155(11): 2323-36. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.026.
23. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Oct; 20(10):1075-85. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.009.
24. Bird HA, Dixon JS. The measurement of pain. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1987 Apr;1(1): 71-89.
25. Joharatnam N, McWilliams DF, Wilson D, et al. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 20;17:11. doi: 10.1186/s13075-015-0525-5
26. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Oct;6(10):599-606. doi: 10.1038/nrrheum.2010.107.
27. Vladimirova N, Jespersen A, Bartels EM, et al. Pain Sensitisation in Women with Active Rheumatoid Arthritis: A Comparative Cross-Sectional Study. *Arthritis*. 2015;2015:434109. doi: 10.1155/2015/434109.
28. Meeus M, Ickmans K, Struyf F, et al. Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? A double-blind randomized controlled cross-over trial. *Pain Physician*. 2013 Mar-Apr; 16(2):E61-70
29. Christensen AW, Riffbjerg-Madsen S, Christensen R, et al. Ultrasound Doppler but not temporal summation of pain predicts DAS28 response in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):1091-8. doi: 10.1093/rheumatology/kew034.
30. Lee YC, Bingham CO^{3rd}, Edwards RR, et al. Association Between Pain Sensitization and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Feb; 70(2):197-204. doi: 10.1002/acr.23266
31. Lee YC, Lu B, Edwards RR, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):59-68. doi: 10.1002/art.37733.
32. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*. 1995 Jan;60(1):3-38
33. Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, et al. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage*. 2008 Apr 1;40(2):759-766. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.016.
34. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*. 2004 Oct 15;306(5695):443-7.
35. Олюнин ЮА. Неврологические нарушения у больных ревматоидным артритом. Современная медицина. 2018;(1): 35-8. [Olyunin YuA. Neurological disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya meditsina*. 2018;(1):35-8. (In Russ.)].
36. Agarwal V, Singh R, Wiclaw, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):841-4. Epub 2007 Dec 15.
37. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Oct;36(2):88-98.
38. McWilliams DF, Zhang W, Mansell JS, et al. Predictors of change in bodily pain in early rheumatoid arthritis: an inception cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1505-13. doi: 10.1002/acr.21723
39. Riffbjerg-Madsen S, Wøhrens EE, Danneskiold-Samsøe B, Amris K. 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.
40. Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ и др. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6): 631-5. [Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, et al. Analysis of the pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):631-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635
41. 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
42. Ito S, Kobayashi D, Murasawa A, et al. An Analysis of the Neuropathic Pain Components in Rheumatoid Arthritis Patients. *Intern Med*. 2018 Feb 15;57(4):479-485. doi: 10.2169/internalmedicine.9235-17.
43. Riffbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO

О Б З О Р Ы

- registry survey. *PLoS One*. 2017 Jul 7;12(7): e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014. eCollection 2017.
44. Koop SM, Klooster PM, Vonkeman HE, et al. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 3;17:237. doi: 10.1186/s13075-015-0761-8
45. Филатова ЕС, Эрдес ШФ. Этиопатогенетические факторы периферической нейропатической боли при ревматоидном артрите. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;(8):67-71. [Filatova ES, Erdes ShF. Etiopathogenetic factors of peripheral neuropathic pain in rheumatoid arthritis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;(8):67-71. (In Russ.)].
46. Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. *J Clin Pharmacol*. 2003 Mar;43(3):268-76.
47. Brooks P, Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Mar;2(1):45-57.
48. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A, et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 8;17:331. doi: 10.1186/s12891-016-1170-0
49. Moss P, Benson HA, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov;25(11):1781-1791. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009
50. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016 Aug;157(8):1634-44. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562
51. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798
52. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol*. 2014 Dec;62(6):437-48.
53. Van den Driest JJ, Bierma-Zeinstra SM, Bindels PJE, Schiphof D. Amitriptyline for musculoskeletal complaints: a systematic review. *Fam Pract*. 2017 Apr 1;34(2):138-146. doi: 10.1093/fampra/cmw134
54. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:21-7. doi: 10.3899/jrheum.120338.
55. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*. 2016 Feb;30(1):47-61. doi: 10.1007/s00482-015-0084-3.
56. Lee YC, Massarotti E, Edwards RR, et al. Effect of Milnacipran on Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis with Widespread Pain: A Randomized Blinded Crossover Trial. *J Rheumatol*. 2016 Jan;43(1):38-45. doi: 10.3899/jrheum.150550

Поступила 15.01.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.