

Е.С. Филатова¹, В.В. Алексеев¹, Ш.Ф. Эрдес²¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,²Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Контакты: Екатерина Сергеевна Филатова es-filatova@mail.ru

Материал и методы. Обследовано 183 пациента с достоверным ревматоидным артритом (РА) с целью изучения особенностей хронического болевого синдрома. С помощью диагностического опросника нейропатической боли DN4 все пациенты были разделены на две группы: в I вошли пациенты с нейропатическим компонентом боли (НКБ) (n=78), во II — без такового (n=105).

Результаты. Клинико-неврологическое исследование позволило выявить поражение периферической нервной системы у 96% больных РА из I группы и у 4% из II группы. Было установлено, что пациенты с НКБ были более старшего возраста, дольше болели РА, у них были более высокие клиническая, рентгенологическая стадии и функциональный класс, а также большая интенсивность боли. Однако по показателям активности заболевания (DAS 28 и СОЭ) различий между двумя группами установлено не было. Выявлена высокая частота (71%) депрессивных нарушений, распространенность и выраженность которых у больных РА определяется характеристиками тяжести заболевания и не зависит от наличия нейропатического компонента боли.

Обсуждение. Проведенное исследование продемонстрировало наряду с облигатным ноцицептивным механизмом у больных РА в 43% случаев нейрогенный компонент боли, а в 71% — психогенный. Следовательно, хронический болевой синдром при РА часто носит смешанный характер, и для оптимального контроля боли необходимо учитывать как активность воспалительного процесса, так и выраженность нейрогенного и психогенного компонентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хронический болевой синдром, нейропатическая и ноцицептивная боль, тревожно-депрессивные расстройства

PAIN SYNDROME IN RHEUMATOID ARTHRITIS

E.S. Filatova¹, V.V. Alekseyev¹, Sh.F. Erdes²¹I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, ²Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences**Contact:** Ekaterina Sergeyevna Filatova es-filatova@mail.ru

Subjects and methods. One hundred and eighty-three patients with valid rheumatoid arthritis (RA) were examined to study the specific features of chronic pain syndrome. The DN4 neuropathic pain diagnostic questionnaire was used to divide all the patients into 2 groups: 1) 78 patients with the neuropathic component of pain (NCP) and 2) 105 patients without the latter.

Results. A clinical neurological examination could reveal peripheral nervous system lesion in 96% of Group 1 patients and in 4% of Group 2 ones. The patients with NCP were ascertained to be older, they were longer ill with RA, had higher clinical, X-ray stages and functional class, as well as higher pain intensity. However, no differences were found between the two groups in the values of disease activity (DAS 28) and erythrocyte sedimentation rate. There was a high rate (71%) of depressive disorders, the prevalence and degree of which in RA patients were determined by the characteristics of disease severity and did not depend on the presence of NCP.

Discussion. The performed study demonstrated that, along with an obligate nociceptive mechanism, the patients with RA had neurogenic and psychogenic components of pain in 43 and 71% of cases, respectively. Consequently, chronic pain syndrome in RA is commonly mixed and both the activity of the inflammatory process and the magnitude of neurogenic and psychogenic components should be borne in mind for optimal pain control.

Key words: rheumatoid arthritis, chronic pain syndrome, neuropathic and nociceptive pain, anxiety-and-depressive disorders

По данным Российского эпидемиологического исследования 2008 г., распространенность нейропатической боли (НБ) и ее компонентов у больных, обратившихся к неврологу на амбулаторном приеме, составляет 18% [1]. Однако наличие нейропатического компонента при хронических болевых синдромах на фоне соматических (в частности, системных) заболеваний остается малоизученным.

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов [2, 3]. Распространенность РА в России, по данным эпидемиологического исследования, составляет 0,61% (610 больных на 100 тыс. населения) [4]. Болевой синдром, наряду с прогрессирующим поражением суставов, служит одним из основных клинических проявлений заболевания. Боль рассматривают как один из индикаторов активности болезни, и в то же время активность заболевания не является предиктором интенсивности боли и нарушения функции. Боле-

вой синдром нередко сохраняется даже при отсутствии активности заболевания.

Долгие годы традиционно существовавшее мнение о том, что болевой синдром при РА носит исключительно ноцицептивный (воспалительный) характер, претерпевает изменения. В последние годы проведены клинико-экспериментальные исследования, демонстрирующие роль нейрогенных механизмов в патогенезе болевого синдрома при РА [5, 6]. Кроме того, традиционная базовая терапия РА, направленная на ноцицептивный компонент боли, не всегда эффективно купирует болевой синдром.

Любой хронический болевой синдром сочетается с эмоционально-личностными нарушениями. Известно, что стрессовые факторы и связанные с ними тревожно-депрессивные расстройства являются предикторами возникновения РА, влияют на его активность и возможный исход [7]. Однако при РА значение эмоциональных нарушений в патогенезе боли и ее хронизации является малоизученным.

Учитывая вышеизложенное, нами проведено исследование, целью которого было изучение особенностей хронического болевого синдрома у больных РА.

Материал и методы

Обследовано 183 больных РА, последовательно поступавших в НИИР РАМН. Соотношение мужчин и женщин 1:10, средний возраст пациентов составил $46,5 \pm 11,7$ года (от 18 до 60 лет), длительность РА колебалась от 3 мес до 30 лет (в среднем $9,1 \pm 7,6$ года). В исследование не включались пациенты с наличием сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом.

Дизайн исследования включал в себя опрос пациентов при поступлении по диагностическому опроснику DN4 (специфичность 89,9%, чувствительность 82,9%) для выявления нейропатического компонента боли (НКБ), с градацией от 0 до 10 баллов (для выявления НКБ необходимо не ≥ 4 баллов) [8], с последующим разделением на две группы: с НКБ (группа I) и без него (группа II). Всем пациентам I группы было проведено клиническое обследование, включавшее анализ жалоб, анамнестических данных, исследование неврологического статуса с акцентом на состоянии периферической нервной системы (ПНС): сила мышц, рефлекторная сфера, чувствительные нарушения, выраженность, характер и локализация боли. Было проведено детальное ревматологическое обследование, которое включало оценку активности заболевания, числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, клиническую, рентгенологическую стадии и функциональный класс (ФК). Качество жизни оценивали по опроснику EQ-5D. Для оценки состояния эмоционально-аффективной сферы пациентов применяли госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS [9], а также

шкалы самооценки депрессии Бека и уровня тревожности Спилбергера—Ханина [10]. Всем пациентам II группы также проводилось детальное ревматологическое обследование, из них 30 больных составили подгруппу сравнения, которая обследовалась так же, как и I группа.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica 99. Использовали методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий Манна—Уитни) статистики. По всем статистическим тестам за достоверные принимали различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ 183 пациентов по опроснику DN4 (см. таблицу) показал, что у 78 (43%) больных имеется НКБ (≥ 4 баллов), а у 105 (57%) он отсутствовал. Пациенты I группы оказались достоверно более старшего возраста, дольше болели РА и имели более выраженную интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Также у больных I группы были более высокие клиническая, рентгенологическая стадии и ФК, однако по активности процесса (индекс DAS 28 и СОЭ) достоверных различий получено не было. Также из таблицы видно, что среди 183 пациентов, вошедших в исследование, средний показатель активности соответствовал умеренной степени по DAS 28 ($4,7 \pm 1,4$), пациенты преимущественно имели позднюю или развернутую стадию РА (40 и 35% соответственно), II ФК (58%), II или III рентгенологическую стадию (42 и 39% соответственно).

Анализ типичных для НБ качественных характеристик боли по опроснику DN4 у 183 больных РА показал, что онемение, прострелы («как ударом тока»), покалывание отмечались в 55, 54 и 51% случаев соответственно. Несколько реже выявлялись жжение, болезненное ощущение холода и «ползание мурашек» (27; 34 и 35%).

Следует также отметить, что данные характеристики были выявлены в зонах проекции периферических нервов (нейроанатомических зонах), а не в области пораженных суставов.

В результате неврологического обследования у 40% больных РА выявлены признаки вовлечения в патологический процесс соматосенсорной нервной системы. На рисунке представлены различные варианты поражения ПНС у больных с НКБ и без НКБ.

Неврологические нарушения были выявлены у большинства больных с НКБ. У 55% из них отмечалась полинейропатия, преимущественно дистальная сенсомоторная, у 14% — туннельные синдромы, у 19% — мононейропатия, у 4% — сочетание туннельных синдромов и полинейропатии и у 4% — шейная миелопатия. Не имели неврологической симптоматики 4% больных. В то же время у больных без НКБ поражение ПНС наблюдалось только в 4% случаев (3% — полинейропатия, 1% — туннельный синдром).

Общая характеристика пациентов в зависимости от наличия (НКБ+) или отсутствия (НКБ-) нейропатического компонента боли

Показатель	Всего (n=183)	НКБ+ (n=78)	НКБ- (n=105)	p
Возраст больного, годы (M±δ)	46,6±11,7	49,4±9,9	44,5±12,5	0,005
Длительность РА, годы (M±δ)	9,07±7,6	10,7±8,2	7,8±6,8	0,01
Клиническая стадия РА, %:				0,0001
I	7	4	9	
II	18	6	27	
III	35	34	37	
IV	40	56	27	
Рентгенологическая стадия РА, %:				0,0001
I	5	1	8	
II	42	28	51	
III	39	49	32	
IV	14	22	9	
ФК, %:				0,0001
I	19	4	32	
II	58	56	59	
III	22	38	9	
IV	1	2	0	
DAS 28 (M±δ)	4,7±1,4	4,7±1,3	4,5±1,5	0,3
СОЭ, мм/ч (M±δ)	21,7±14,1	21,5±13,5	21,7±14,4	0,9
Интенсивность боли по ВАШ, см (M±δ)	5,6±1,8	5,9±1,7	4,2±0,9	0,001

В связи с тем что НКБ у больных I группы имел различную степень выраженности по опроснику DN4, все пациенты этой группы (78 человек) были разделены на две подгруппы. В первой подгруппе этот показатель оценивался в пределах 4–5, во второй – 6–8 баллов. В результате было выявлено, что пациенты с более высоким уровнем НКБ имели большую интенсивность боли по ВАШ ($6,7 \pm 1,5$ см против $5,5 \pm 1,8$ см; $p=0,003$), более высокие значения по Pain DETECT ($17,3 \pm 1,6$ против $15,4 \pm 4,08$; $p=0,05$) и более низкое качество жизни по EQ-5D ($0,3 \pm 0,3$ против $0,5 \pm 0,3$; $p=0,02$), в то время как по активности процесса эти подгруппы достоверно не различались (DAS 28 составил $4,4 \pm 1,2$ против $4,9 \pm 1,2$; $p=0,14$; СОЭ – $19,5 \pm 10,9$ против $22,6 \pm 14,7$ мм/ч; $p=0,4$, соответственно при высоком и низком уровне НКБ).

Исследование эмоциональной сферы по опроснику Бека было проведено у 77 из 183 больных РА. Оказалось, что у 55 (71%) пациентов имеются тревожно-депрессивные нарушения, в то время как у 22 (29%) они отсутствовали. Данные расстройства были представлены преимущественно легкой (41%) и умеренной (8%) степенью депрессии, причем у больных с депрессией имелись достоверно более высокие активность заболевания и ФК, чем у лиц без таких нарушений (DAS 28 составлял $5,01 \pm 1,5$ против $3,8 \pm 1,05$; $p=0,004$; СОЭ – $22,7 \pm 14,4$ против $14,7 \pm 6,8$ мм/ч; $p=0,03$, соответственно). При оценке тревожно-депрессивных нарушений в зависимости от наличия или отсутствия НКБ частота встречаемости депрессии была так же высока.

Обсуждение

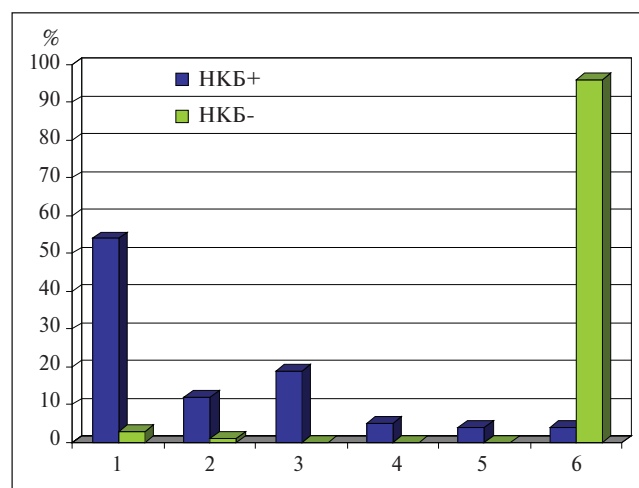
В результате проведенного исследования стационарного контингента больных РА в 43% случаев был выявлен НКБ. Эти пациенты были достоверно более старшего возраста, дольше болели РА, у них были более высокие клиническая, рентгенологическая стадии и ФК, а также большая интенсивность боли по ВАШ. Однако полученные факты также свидетельствуют об отсутствии связи активности воспалительного процесса (DAS 28) с наличием и выраженностью НКБ при РА. Помимо ноцицептивного компонента боли (артралгии, миалгии) при детальном неврологическом обследовании были выявлены типичные для нейропатической боли характеристики (жжение, онемение, покалывание и др.), что позволяет нам сделать вывод о наличии у части больных РА хронического болевого синдрома смешанного характера (ноцицептивного и нейрогенного). Полученные результаты, демонстрирующие высокую частоту поражения ПНС при РА (40%), совпадают с результатами исследований зарубежных коллег. Так, в США было проведено исследование, в котором участвовало 108 больных РА. Поражение ПНС было выявлено в 56% случаев [11]. Отмечались разнообразные неврологические клинические проявления: боль, парестезии, моторные и сенсорные нарушения и др. Авторы обращали внимание, что эти симптомы могут имитировать суставную боль или сопровождать ее. В целом, по данным литературы, частота неврологических нарушений у больных РА колеблется от 0,5 до 85%. Они представлены полинейропатиями (сенсорной, моторной или сенсомоторной), множественными мононейропатиями, шейной миелопатией или туннельными синдромами [12–14].

При исследовании эмоционально-аффективной сферы нами была выявлена высокая частота депрессивных нарушений, составившая 71%. Кроме того, при наличии де-

прессии была отмечена более высокая активность процесса, как по DAS 28, так и по значениям СОЭ. Следовательно, распространенность и выраженность депрессии у больных РА определяются характеристиками тяжести заболевания и не зависят от наличия нейропатического компонента боли. Вопрос о корреляции депрессии с воспалительным процессом в настоящее время обсуждается. М. Kojima и соавт. в 2009 г. провели исследование, в котором у 218 пациентов с РА анализировался уровень депрессии по опроснику Бека, интенсивности болевого синдрома по ВАШ, а также уровня воспалительного маркера (С-реактивный белок). Корреляционный анализ этих параметров показал, что депрессия и воспаление связаны друг с другом и каждый из этих параметров независимо влияет на восприятие боли [15]. В то же время хорошо известны высокая коморбидность депрессии и хронической боли, а также их общие патогенетические механизмы в виде недостаточности моноаминов, что способствует развитию депрессии, а также снижает активность антиноцицептивных мозговых систем, играющих ключевую роль в патогенезе хронической боли. Таким образом, становится очевидным, что в патогенезе болевого синдрома при РА играют определенную роль и психогенные механизмы.

В результате проведенного нами исследования было показано, что наряду с облигатным воспалительным механизмом у больных РА в 43% случаев выявлен нейрогенный компонент боли, а в 71% – психогенный. Следовательно, хронический болевой синдром при РА часто носит смешанный характер, и для оптимального контроля боли необходимо учитывать как активность воспалительного процесса, так и выраженность нейрогенного и психогенного компонентов.

Понимание механизмов боли имеет важное практическое значение. Подход к терапии должен быть дифференцированным и комплексным. В связи с этим помимо основной противовоспалительной терапии РА возможно использование, в соответствии с европейскими рекомендациями (EFNS) лечения НБ, антиконвульсантов, антидепрессантов и др. [16], а также применение методов и средств, эффективных при терапии психогенной боли (психотерапия, антидепрессанты и др.).



Изменения состояния сенсомоторной нервной системы при РА в зависимости от наличия или отсутствия НКБ.

1 – полинейропатия; 2 – туннельные синдромы (полинейропатия/туннельный синдром); 3 – мононейропатия; 4 – шейная миелопатия; 5 – сочетание симптомов; 6 – нет симптомов поражения ПНС

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль* 2008;3:24–32.
2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
3. Harris E.D.Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277–89.
4. Галушко Е.А., Эрлес Ш.Ф., Базоркина Д.И. и др. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования). *Тер арх* 2010;5:9.
5. Kalk N.J., Schweinhardt P. et al. Functional magnetic resonance imaging of central processing of clinical and experimental pain in rheumatoid arthritis. 11th World Congress on pain (August 21–26 2005; Sydney, N.S.W.) Abstr. 108.
6. Rowbotham M., Kidd B.I., Porreca F. Role of central sensitization in chronic pain: Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis compared to neuropathic pain. *World Congress on pain* (11th; 2005; Sydney, N.S.W.):231–250.
7. Вельтишев Д.Ю., Марченко А.С., Серавина О.Ф. и др. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение в ревматической практике. Психиатр психофармакотекотер 2009;11(5):17–22.
8. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: БОРГЕС, 2007.
9. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale; an updated review. *J Psychiat Res* 2002;32:69–77.
10. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Самара: Бахрах-М, 2004;672 с.
11. Agarwal V., Singh R., Chauchan W.S. et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:841–4.
12. Good A.F., Christopher R.P., Koepke G.H. et al. Peripheral neuropathy associated with rheumatoid arthritis: a clinical and electrodiagnostic study of 70 consecutive rheumatoid arthritis patients. *Ann Intern Med* 1965;63:87–99.
13. Lanzillo B., Psappone N., Criscil C. et al. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41:196–202.
14. Nadkar M.Y., Agarwal R., Samant R.S. et al. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India* 2001;49:217–20.
15. Kojima M., Kojima T., Suzuki S. et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;61(8):1018–24.
16. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153–69.

Поступила 12.07.2011

Т.М. Черных, И.А. Барышникова

ГОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

Контакты: Инна Алексеевна Барышникова inessa_bar@mail.ru

Цель — изучение особенностей течения ревматоидного артрита (РА) у больных трудоспособного возраста по данным стационарного регистра. **Материал и методы.** В регистре стационарных больных (642 человека) выделена группа из 423 (65,9%) пациентов трудоспособного возраста: мужчин 18–60 лет и женщин 18–55 лет. Исследование проводилось по 70 параметрам, включающим социально-демографические, клинико-лабораторные и функциональные признаки.

Результаты. В исследуемой группе больных РА трудоспособного возраста в возрасте до 30 лет было 5,2%, от 31 года до 40 лет — 14,9%, от 41 года до 50 лет — 46,6%, старше 50 лет — 33,3% больных. Во всех возрастных группах преобладали женщины (79,0%). Длительность заболевания до 1 года наблюдалась в 7,6 случаев, от 1 года до 2 лет — в 14,2%, от 2 до 10 лет — в 44,4%, более 10 лет — в 33,8% случаев. Возрастной пик начала заболевания отмечен в 31–50 лет ($44 \pm 5,0$). Среди обследованных 55,1% больных не работали; 54,6% — имели инвалидность, в том числе 34,5% — I и II группы. Серопозитивный РА зарегистрирован в 93,6% случаев; 2-я и 3-я степень активности патологического процесса — в 79,7%; эрозивный артрит (II–IV стадия РА) — в 83,4%; III или IV функциональный класс — в 85,6%. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об актуальности проблемы РА у лиц трудоспособного возраста, что определяет необходимость совершенствования ранней диагностики на уровне первичного звена здравоохранения с последующим эффективным мониторингом течения заболевания и эффективности терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, трудоспособный возраст, стационарный регистр

THE COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN ABLE-BODIED PERSONS

T.M. Chernykh, I.A. Baryshnikova
N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

Contact: Inna Alekseyevna Baryshnikova inessa_bar@mail.ru

Objective: to study the course of rheumatoid arthritis (RA) in able-bodied patients according to the data of a hospital registry.

Subjects and methods. A group of 423 (65.9%) able-bodied patients (18–60-year-old men and 18–55-year-old women) was singled out in the registry of inpatients (n=642). The study was performed using 70 parameters including sociodemographic, clinical laboratory, and functional signs.

Results. In the study group, the able-bodied patients with RA aged less than 30 years were 5.2%; those aged 31 to 40, 41 to 50, and over 50 years were 14.9, 46.6, and 33.3%, respectively. There was a female preponderance (79.0%) in the all age groups. The disease duration of less than 1 year was observed in 7.6 cases; that of 1 to 2, 2 to 10, and more than 10 years was in 14.2, 44.4, and 33.8% of cases. The age peak of onset was noted at 31–50 (44 ± 5.0) years of age. Among the examinees, 55.1% of the patients were unemployed; 54.5% were disabled, including 34.5% who had Groups I and II disability. Seropositive RA was recorded in 93.6% of cases; second- and third-degree activity of the pathological process in 79.7%; erosive arthritis (Stage II–IV RA) in 83.4%; Functional Class III or IV in 85.6%.

Conclusion. The findings suggest that RA is an urgent problem for able-bodied persons, which determines the need for improving its early diagnosis at the primary health care level with the further effective monitoring of the course of the disease and the efficiency of therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, able-bodied age, hospital registry