

# Мультимодальный характер болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом во взаимосвязи с течением заболевания и клиническими характеристиками

К. Р. Загреддинова<sup>1</sup>, З. Н. Габдуллина<sup>2</sup>, Е. В. Сухорукова<sup>2</sup>, Э. С. Заманова<sup>2</sup>,  
Р. З. Абдракипов<sup>2</sup>, С. А. Лапшина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

<sup>2</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить характер болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом во взаимосвязи с течением заболевания и коморбидной патологией.

**Материалы и методы.** Обследовано 66 пациентов с верифицированным диагнозом РА. Из них 84,9% женщин (n=56) и 15,1% мужчин (n=10). Медиана возраста 59 [52; 63] лет. Активность заболевания оценивалась по DAS28-СРБ, медиана 5,2 [4,54; 6,0]. Преобладали пациенты с умеренной (31,8%) и высокой активностью (57,5%). Длительность заболевания в среднем составила Me 156 [93; 246] месяцев. Серопозитивным РА страдали 89,3% пациентов. Распределение по рентгенологической стадии было следующим: 2-я рентген-стадия – 36,3% (n=24), 3-я рентген-стадия – 30,3% (n=20), 4-я рентген-стадия – 33,4% (n=22). Базисную противовоспалительную терапию принимали 84,8% пациентов (n=56), генно-инженерные биологические препараты получали 28,7% (n=16). Для оценки многокомпонентности болевого синдрома использовались: опросник Pain Detect – для верификации нейропатической боли (НБ), опросник CSI – для верификации центральной сенситизации (ЦС). Для оценки качества жизни использовался опросник EQ-5D-3L, коморбидной патологии – индекс Чарлсона. Структурные изменения оценивались модифицированным методом Шарпа на рентгенограмме кистей и стоп, васкуляризация синовия оценивалась с помощью ультразвукового исследования суставов.

**Результаты.** 84,8% пациентов имели болевой синдром смешанного характера. НБ коррелировала с интенсивностью боли по ВАШ (rCp=0,458, p<0,001), DAS28-СРБ (rCp=0,509, p<0,001), числом периферических артритов (rCp=0,414, p<0,001), числом сопутствующих заболеваний (rCp=0,337, p=0,006), индексом Чарлсона (rCp=0,323, p=0,009), EQ-5D-3L (rCp=–0,268, p=0,031). ЦС – с интенсивностью боли по ВАШ (rCp=0,250, p=0,045), DAS28-СРБ (rCp=0,251, p=0,044), числом болезненных суставов (rCp=0,353, p=0,004), числом сопутствующих заболеваний (rCp=0,368, p=0,003), ИМТ (rCp=0,266, p=0,032), уровнем систолического артериального давления (rCp=0,403, p<0,001), количеством эрозий на рентгенограмме кистей и стоп (rCp=–0,299, p=0,016), EQ-5D-3L (rCp=–0,408, p<0,001). Пациенты с наличием васкуляризации синовиальной оболочки по УЗИ больше чем в половине случаев имели трехкомпонентную боль, причем сочетание воспалительной боли и ЦС у них не встречалось.

**Выводы.** 84,8% пациентов имели многокомпонентную боль, при этом боль была связана только с клиническими параметрами активности заболевания. Сопутствующая патология и локальное хроническое воспаление в суставе потенцируют развитие других видов боли и оказывают взаимное негативное влияние.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический болевой синдром, ревматоидный артрит, нейропатическая боль, центральная сенситизация, индекс коморбидности Чарлсона, ультразвуковое исследование суставов.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Multimodal nature of pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis in relation to the course of the disease and clinical characteristics

K. R. Zagretdinova<sup>1</sup>, Z. N. Gabdullina<sup>2</sup>, E. V. Sukhorukova<sup>2</sup>, E. S. Zamanova<sup>2</sup>,  
R. Z. Abdrakipov<sup>2</sup>, S. A. Lapshina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

## SUMMARY

**Purpose of the study.** To evaluate the character of pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis in correlation with the course of the disease and comorbid pathology.

**Material and methods.** Sixty-six patients with a verified diagnosis of RA were examined. Of them 84.9% were women (n=56) and 15.1% men (n=10). The median age was 59 [52; 63] years. Disease activity was assessed by DAS28-CRP, with a median of 5.2 [4.54; 6.0]. Patients with moderate (31.8%) and high activity (57.5%) predominated. Disease duration averaged Me 156 [93; 246] months. Seropositive RA was suffered by 89.3% of patients. The distribution by radiological stage was as follows: 2 radiological stage – 36.3% (n=24), 3 radiological stage – 30.3% (n=20), 4 radiological stage – 33.4% (n=22). Baseline anti-inflammatory therapy was taken by 84.8% of patients (n=56), genetically engineered biological drugs were received by 28.7% (n=16). To assess the multicomponent nature of pain syndrome, the following were used: Pain Detect questionnaire — to verify neuropathic pain (NP), CSI questionnaire — to verify central sensitisation (CS). The EQ-5D-3L questionnaire was used to assess quality of life, and the Charlson index was used to assess comorbid pathology. Structural changes were assessed by modified Sharpe method on hand and foot radiographs, synovium vascularisation was assessed by joint ultrasound.

**Results.** 84.8% of patients had pain syndrome of mixed nature. NP correlated with pain intensity by VAS (rSp=0.458, p<0.001), DAS28-CRP (rSp=0.509, p<0.001), number of peripheral arthritis (rSp=0.414, p<0.001), number of comorbidities (rSp=0.337, p=0.006), Charlson index (rSp=0.323, p=0.009), EQ-5D-3L (rSp=–0.268, p=0.031). CS – with VAS pain intensity (rSp=0.250, p=0.045), DAS28-CRP (rSp=0.251, p=0.044), number of painful joints (rSp=0.353, p=0.004), number of comorbidities (rSp=0.368, p=0.003), BMI (rSp=0.266, p=0.032), systolic blood pressure level (rSp=0.403, p<0.001), number of erosions on hand and foot radiographs (rSp=–0.299, p=0.016), EQ-5D-3L (rCp=–0.408, p<0.001). Patients with the presence of synovial vascularisation by ultrasound had three-component pain in more than half of cases, and the combination of inflammatory pain and CS did not occur in them.

**Conclusions.** 84.8% of patients had multicomponent pain, with pain associated only with clinical parameters of disease activity. Associated pathology and local chronic inflammation in the joint potentiate the development of other types of pain and have a mutual negative influence.

**KEYWORDS:** chronic pain syndrome, rheumatoid arthritis, neuropathic pain, central sensitisation, Charlson comorbidity index, joint ultrasound.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное ревматическое заболевание аутоиммунной природы, неизвестной этиологии, характеризующееся персистирующим воспалением преимущественно периферических (синовиальных) суставов, деструкцией хряща, эрозиями кости и суставной поверхности суставов с последующей их деформацией с формированием симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита, сочетающегося в ряде случаев с внесуставными проявлениями и поражением внутренних органов [1–3].

Хронический болевой синдром является одним из основных клинических проявлений РА. Выраженность боли у данной группы пациентов играет прогностическую роль в перспективе достойного качества жизни, трудоспособности и потенциальной инвалидизации. Традиционно боль рассматривается в качестве индикатора активности заболевания, но она далеко не всегда коррелирует со степенью выраженности иммуновоспалительного процесса и функциональных нарушений. Согласно литературным данным, ранняя иммуносупрессия с помощью болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов и глюкокортистероидов достаточно быстро уменьшает воспаление и выраженность болевого синдрома у пациентов после постановки первоначального диагноза, однако адекватное подавление воспаления не устраняет хроническую боль у 50% пациентов [4–6].

Проблема боли при ревматических заболеваниях является ключевой в ревматологии, что определяется ее многокомпонентным патогенезом. Согласно современным представлениям, выделяют три различных по патогенезу вида боли: ноцицептивную, возникающую при активации периферических болевых рецепторов вследствие воспаления; нейропатическую, связанную с поражением соматосенсорной нервной системы, и ноципластическую, обусловленную центральной сенситизацией – усилением нервных сигналов в центральной нервной системе с развитием гиперчувствительности в результате повышенной активности систем восприятия боли и подавления нисходящих ингибирующих путей [7, 8].

Периферическая сенситизация – одно из центральных звеньев хронизации острой боли. Этот механизм активно реализуется при артрите, вызванном иммуновоспалительным процессом. Хемотаксис и активация клеток воспалительного ответа (моноцитов, макрофагов M1, нейтрофилов, T- и B-лимфоцитов, NK-лимфоцитов) и развивающийся воспалительный каскад приводят к повреждению и гибели клеток-«мишеней» с выбросом DAMP – молекулярного паттерна повреждения, который взаимодействует с Toll-подобными, Nod-подобными и NALP-рецепторами на поверхности и в цитоплазме клеток мезенхимального ряда, отвечающих за биологическую защиту: резидентными макрофагами, дендритными клетками, синовиальными фибробластами, что приводит к выбросу провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$ . Высокий уровень цитокинов и медиаторов воспаления, характерный для аутоиммунного процесса, ускоряет развитие периферической сенситизации – периферической гипералгезии и приводит к значительному усилению болевой афферентации [9–11].

Интенсивная и длительная ноцицептивная стимуляция приводит к стойкой деполяризации мембран нейронов в ЦНС и накоплению избыточного количества нейромедиаторов в синаптическом пространстве, что вызывает реакцию со стороны клеточного окружения – астроцитов и микроглиальных клеток. Ответом на выраженную боль становятся пролиферация клеток нейроглии и экспрессия ряда провоспалительных цитокинов [12, 13]. Так, выраженная периферическая боль сопровождается повышением концентрации ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, а также ПГЕ2 в ликворе [14, 15]. Нейроны также активно синтезируют ряд нейромедиаторов, такие как глутамат, АТФ, субстанция P, ФРН, кальцитонин-ген-родственный пептид, циклооксигеназа-2, простагландин E2, которые приводят к существенному снижению порога возбудимости нейронов путем активации потенциал-зависимых и потенциал-независимых ионных каналов и вызывают явление, называемое центральной сенситизацией [9, 12, 13]. Таким образом, центральная сенситизация (ЦС) – это изменение самой ноцицептивной системы, представляющее собой нейропластические процессы, приводящие к стойкому повышению болевой чувствительности, значительному снижению эффективности защитных антиноцицептивных систем (эндорфиновой, эндоканнабиноидной и катехоламинергической систем), а также к возможности реакции ноцицепторов на неболевые стимулы.

Результаты функциональной МРТ показали, что при ЦС отмечается повышенная активность областей, вовлеченных в эмоциональные и когнитивные реакции (островок, передняя часть поясной извилины и префронтальная кора), в то же время области, участвующие в контроле острой боли, – первичная и вторичная соматосенсорная кора остаются интактными [16]. Таким образом, болевой синдром не всегда является результатом периферического повреждения и афферентации ноцицептивных волокон. Причиной ЦС могут являться нейропластические изменения в центральной нервной системе, нередко тесно связанные с психическими нарушениями, когнитивными и социальными факторами, усиливающими боль [17].

В большинстве случаев боль при РА воспринимается в реальной практике как показатель активности заболевания и усиления противовоспалительной терапии, что не дает желаемого результата. Выявление внесуставных неврологических проявлений заболевания позволяет обсуждать роль нейрогенных механизмов в патогенезе хронического болевого синдрома у пациентов с РА [18, 19]. Основными причинами поражения периферической нервной системы (ПНС) являются васкулит и ишемия сосудов, питающих периферические нервы, а также компрессия нерва в области деформации сустава [20]. Нейропатическая боль при РА, по данным литературы, встречается в 36–68% случаев [21], более чем у 50% пациентов с РА выявляются поражение ПНС в виде полинейропатии, у 10–70% больных – туннельные компрессии, преимущественно представленные синдромом карпального канала [22]. Причем, согласно исследованию, опубликованному в 2012 г. в *Clinical Rheumatology* [23], полинейропатия характерна для пациентов с продолжительным РА, в то время как туннельные синдромы возникают

Характеристика исследованной когорты пациентов

Параметр	Пациенты с РА (n=66)	
	Распределение по полу	Мужчины
	Женщины	56 (84,9%)
Средний возраст	Me 59 [52,5; 63,5]	
Активность заболевания	По DAS28-СРБ Me 5,2 [4,54; 6,0]	
	Высокая	38 (57,5%)
	Умеренная	21 (31,8%)
	Низкая	7 (10,7%)
Длительность симптомов	Me 156 [93; 246] месяцев	
Серопозитивность	РФ 89,3%	
Рентгенологическая стадия	1-я стадия	0
	2-я стадия	24 (36,3%)
	3-я стадия	20 (30,3%)
	4-я стадия	22 (33,4%)
Функциональная недостаточность	1	9 (13,6%)
	2	36 (54,5%)
	3	19 (28,7%)
	4	2 (3,2%)
Базисная противовоспалительная терапия	56 (84,8%)	
Генно-инженерная биологическая терапия	19 (28,7%)	

преимущественно в дебюте заболевания и обусловлены локальными суставными изменениями. Распространенность ЦС описывается в 4,9–52,6% случаев [24], характеризуется усилением болевого синдрома и снижением качества жизни за счет дисфункции болевых систем. В то же время НБ чаще рассматривается как «дескриптор» ЦС, в литературе недостаточно данных о сочетании разных видов боли у пациентов с РА, их связи с течением основного заболевания, а результаты исследований противоречивы.

**Цель исследования** – оценить характер болевого синдрома во взаимосвязи с течением РА и коморбидной патологией.

**Задачи:** изучить структуру болевого синдрома у пациентов с РА; оценить взаимосвязь выраженности и характера болевого синдрома с клинико-лабораторными характеристиками РА, показателями качества жизни, сопутствующими заболеваниями и структурными изменениями.

### Материалы и методы

Обследовано 66 пациентов с верифицированным диагнозом РА, соответствовавшим критериям ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г. Из них 84,9% женщин (n=56) и 15,1% мужчин (n=10). Медиана возраста составила 59 [52; 63]. Активность заболевания оценивалась по DAS28-СРБ, медиана 5,2 [4,54; 6,0]. Преобладали пациенты с умеренной (31,8%) и высокой активностью (57,5%). Длительность заболевания в среднем составила Me 156 [93; 246] месяцев. Серопозитивным РА страдали 89,3% пациентов. Распределение по рентгенологической стадии было следующим: 2-я рентген-стадия – 36,3% (n=24), 3-я рентген-стадия – 30,3% (n=20), 4-я рентген-стадия – 33,4% (n=22). Преобладали 2 и 3 степень функциональной недостаточности. Базисную противовоспалительную терапию принимали 84,8% пациентов (n=56): из них 71% (n=40) – метотрексат, 19,6% – лефлуномид, 9,4% – сульфасалазин; генно-инженерные биологические препараты получали 28,7% (n=16). Полная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

89,7% пациентов имели сопутствующие заболевания, при этом структура коморбидной патологии была следующей: остеоартрит встречался в 78,7%, артериальная гипертензия – в 62,1%, анемия – в 53,1%, атеросклероз – в 48%, остеопороз – в 32,1%, ожирение – в 24,2%, сахарный диабет – в 12,1%.

Для оценки многокомпонентности хронического болевого синдрома использовались: опросник для верификации нейропатической боли (НБ) – Pain Detect (PD) [25], шкала Central Sensitization Inventory (CSI) для оценки связи болевого синдрома с центральной сенситизацией (ЦС) [26], опросник EQ-5D-3L для оценки качества жизни пациента [27]. Для оценки сопутствующей патологии использовался индекс коморбидности Чарлсона [28]. Всем пациентам проводились общеклинические и лабораторно-инструментальные исследования в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по ревматоидному артриту. Консультация неврологом была проведена у 27,2% пациентов с признаками НБ, и у всех обнаружена неврологическая патология. Оценка структурных изменений на рентгенограмме кистей

и стоп проводилась модифицированным методом Шарпа [29]. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование суставов с целью оценки наличия признаков хронического воспаления, в т.ч. патологической васкуляризации синовиальной оболочки.

Полученные данные обрабатывались с помощью программы IBM SPSS Statistic 27.0. Статистическое изучение связи между показателями проводилось с помощью непараметрического метода – коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты для описательных характеристик представлены в виде медианы и перцентилей, сравнение двух независимых групп проводилось при помощи U-критерия Манна – Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

У всех исследованных пациентов присутствовала выраженная хроническая боль в суставах, медиана интенсивности боли по ВАШ 7 [5; 8]. Изолированный воспалительный болевой синдром (ВБ) наблюдался только у 15,20%, у всех остальных боль имела мультимодальную природу – сочетание ВБ, НБ и/или ЦС. Трехкомпонентный болевой синдром встречался в 57,50% случаев (рис. 1). Пациенты

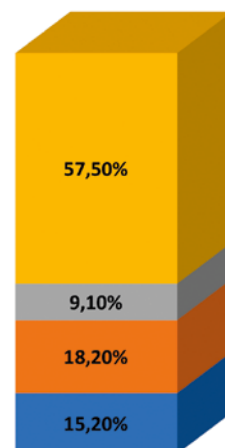


Рисунок 1. Компоненты болевого синдрома в исследованной группе. ВБ – воспалительная боль, НБ – нейропатическая боль, ЦС – центральная сенситизация

## Основные компоненты болевого синдрома и их клиническая характеристика

Ревматоидный артрит (n=66)	ВБ	ВБ+НБ	ВБ+ЦС	ВБ+НБ+ЦС
Пол	Ж – 92,9% М – 7,1%	Ж – 76,9% М – 23,1%	Ж – 100%	Ж – 81,8% М – 18,2%
Возраст, годы	Ме 50 [19; 60]	Ме 60 [50; 64]*	Ме 58,5 [54; 66]*	Ме 62 [56; 65]*
DAS 28-СРБ, мг/л	Ме 4,6 [3,1; 5,8]	Ме 5,4 [4,65; 6,1]	Ме 4,7 [3,8; 5,2]	Ме 5,24 [5,0; 6,1]
Длительность заболевания, мес.	Ме 180 [79,5; 234]	Ме 156 [63; 258]*	Ме 150 [108; 243]*	Ме 144 [102; 258]*
Рентген-стадия	3–4-я стадия	3–4-я стадия	2–3-я стадия*	2–3-я стадия*
Ревматоидный фактор (позитивный, %)	64,2%	92,3%	100%	94%
Прием БПВП (%)	57,1%	100%	100%	84,8%
Индекс EQ-5D-3L	Ме 0,57 [0,24; 0,66]	Ме 0,48 [0,18; 0,58]	Ме 0,48 [0,18; 0,53]	Ме 0,18 [0,14; 0,48]*

Примечание: ВБ – воспалительная боль, НБ – нейропатическая боль, ЦС – центральная сенситизация, БПВП – базисные противовоспалительные препараты; \*  $p < 0,05$  – достоверность различий попарно между группой только с ВБ и ВБ+НБ/ ВБ+ЦС/ ВБ+НБ+ЦС.

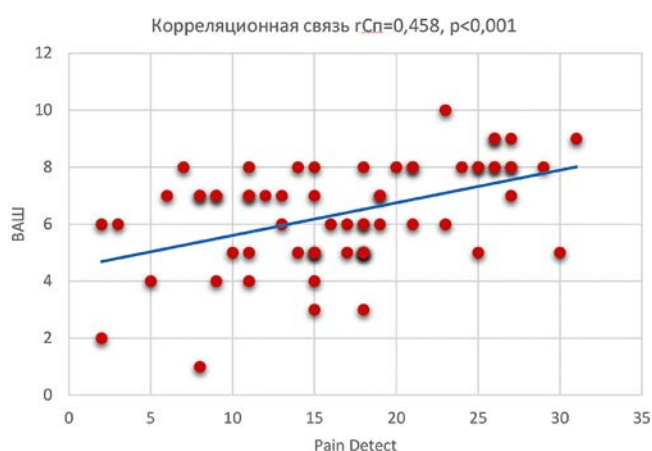


Рисунок 2. Взаимосвязь интенсивности боли по ВАШ и выраженности нейропатической боли

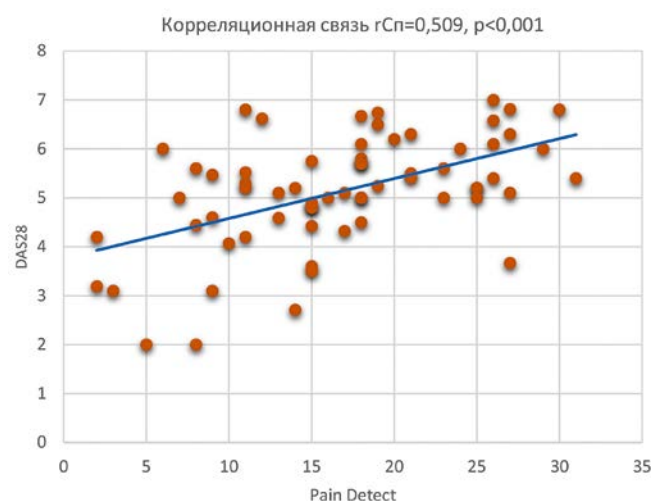


Рисунок 3. Взаимосвязь активности заболевания по DAS 28-СРБ и выраженности нейропатической боли

с сочетанной болью были старше, имели более высокую активность заболевания по DAS 28-СРБ, 2–3-ю рентгенологическую стадию, меньшую длительность заболевания и худшее качество жизни по опроснику EQ-5D-3L (табл. 2).

Наличие признаков НБ ассоциировалось с более высоким уровнем боли по ВАШ (рис. 2) и значением DAS 28-СРБ (рис. 3), большим числом периферических артритов ( $r_{Sp}=0,414$ ,  $p<0,001$ ) и сопутствующих заболеваний ( $r_{Sp}=0,337$ ,  $p=0,006$ ). При этом различий по уровню

маркеров воспаления – СОЭ и СРБ – между пациентами с признаками нейропатической боли и без таковых не наблюдалось. Выраженность НБ коррелировала с индексом Чарлсона ( $r_{Sp}=0,323$ ,  $p=0,009$ ) и влияла на качество жизни по опроснику EQ-5D-3L ( $r_{Sp}= -0,268$ ,  $p=0,031$ ).

Боль, связанная с ЦС, по сравнению с НБ в меньшей степени ассоциировалась уровнем боли по ВАШ ( $r_{Sp}=0,250$ ,  $p=0,045$ ) и активностью заболевания по DAS 28-СРБ ( $r_{Sp}=0,251$ ,  $p=0,044$ ). ЦС коррелировала с числом болезненных суставов ( $r_{Sp}=0,353$ ,  $p=0,004$ ) и сопутствующих заболеваний ( $r_{Sp}=0,368$ ,  $p=0,003$ ), ИМТ ( $r_{Sp}=0,266$ ,  $p=0,032$ ) и уровнем систолического артериального давления ( $r_{Sp}=0,403$ ,  $p<0,001$ ), имела отрицательную корреляционную связь с количеством эрозий на рентгенограмме кистей и стоп ( $r_{Sp}= -0,299$ ,  $p=0,016$ ), в большей степени влияла на качество жизни по опроснику EQ-5D-3L ( $r_{Sp}= -0,408$ ,  $p<0,001$ ), не отражала отдаленный прогноз по индексу Чарлсона.

Сочетание ВБ и НБ, а также трехкомпонентная боль наблюдались у пациентов с более высокой активностью заболевания по DAS 28-СРБ. Пациенты с сочетанием ВБ и ЦС имели более низкую активность по DAS 28-СРБ, ввиду этого можно предположить, что выраженность ноципластической боли определяется психологическим компонентом ЦС (рис. 4).

По результатам анализа ультразвукового исследования суставов выявлено, что наличие синовита суставов не было связано с разным характером боли, но при этом пациенты с патологической васкуляризацией синовиальной оболочки по УЗИ в 62,5% случаев имели трехкомпонентную боль, причем сочетание ВБ и ЦС у них не встречалось (рис. 5), что подтверждает отсутствие четкой взаимосвязи наличия боли, связанной с ЦС, с активностью заболевания и обуславливает сохранение выраженного болевого синдрома у части пациентов с РА даже в ремиссии.

## Обсуждение

На сегодняшний день проблема хронической боли при ревматических заболеваниях остается актуальной, согласно литературным данным, признаки НБ у пациентов с РА встречаются в 36–68% случаев [30, 31], ЦС в 20–56% случаев [32]. При этом отмечено, что НБ имеет связь с более высокими показателями интенсивности боли по ВАШ, активностью заболевания по DAS 28 и не зависит

от уровня маркеров воспаления, в то время как возникновение феномена ЦС ассоциируется в большинстве своем с активным воспалительным процессом и такой коморбидной патологией, как ожирение [9].

В исследованной когорте пациентов НБ и ЦС рассматривались комплексно в структуре двухкомпонентного и трехкомпонентного болевого синдрома. НБ встречалась в 71,2% случаев и ассоциировалась как с клинической активностью заболевания (интенсивность боли по ВАШ, активность заболевания DAS28-СРБ, число периферических артритов), что согласуется с данными литературы, так и с коморбидным фоном (число сопутствующих заболеваний), ухудшающим отдаленный прогноз выживаемости пациентов по индексу Чарлсона. ЦС выявлена у 60,6% пациентов, она не имела четкой связи с активностью заболевания по DAS28-СРБ и маркерами воспаления (СОЭ, СРБ), что противоречит данным литературы, но достоверно коррелировала с числом болезненных суставов и имела обратную зависимость со структурными изменениями по рентгенограмме кистей и стоп, таким образом отражала хронизацию боли без активного воспаления, вероятно, обусловленную индивидуальным восприятием боли.

Трехкомпонентный болевой синдром встречался в 57,5% и проявлялся сочетанием высокой клинической активности и большим числом коморбидных состояний. Сочетание всех трех типов боли у пациентов с РА характеризовалось достоверно более высоким процентом наличия патологической васкуляризации синовиальной оболочки по данным УЗИ суставов, при этом достоверной связи болевого синдрома с системным воспалением (СОЭ, СРБ) не наблюдалось. Соответственно, патологическая васкуляризация синовиальной оболочки, характеризующая хроническое локальное воспаление, приводила к увеличению интенсивности не только ВБ, но и интенсификации других альгических компонентов. Возможно, что патогенетически присоединение истинной НБ у пациентов с РА способствует развитию ЦС из-за постоянной болевой стимуляции, тем самым потенцируя многокомпонентную боль [17]. Выраженность ЦС имела тенденцию зависимости от показателей ИМТ и зависела от уровня систолического артериального давления. Надо сказать, что сердечно-сосудистая сопутствующая патология и метаболические проблемы отражают процессы, характеризующиеся низкоуровневым воспалением, – ожирение, повреждение эндотелия, атеросклероз [33]. Ввиду этого можно предположить, что роль сопутствующих заболеваний заключается в потенциации и хронизации воспаления, развития других видов боли и взаимном негативном влиянии коморбидной патологии. Таким образом, проблема болевого синдрома требует клинико-патогенетического подхода как в диагностике многокомпонентного болевого синдрома, так и в его лечении с учетом течения РА и влияния сопутствующих заболеваний.

### Заключение

У большинства пациентов (84,8%) с РА хронический болевой синдром носит многокомпонентный характер: воспалительная боль, нейропатическая боль и центральная сенситизация. Сочетание всех трех типов

Активность по DAS28

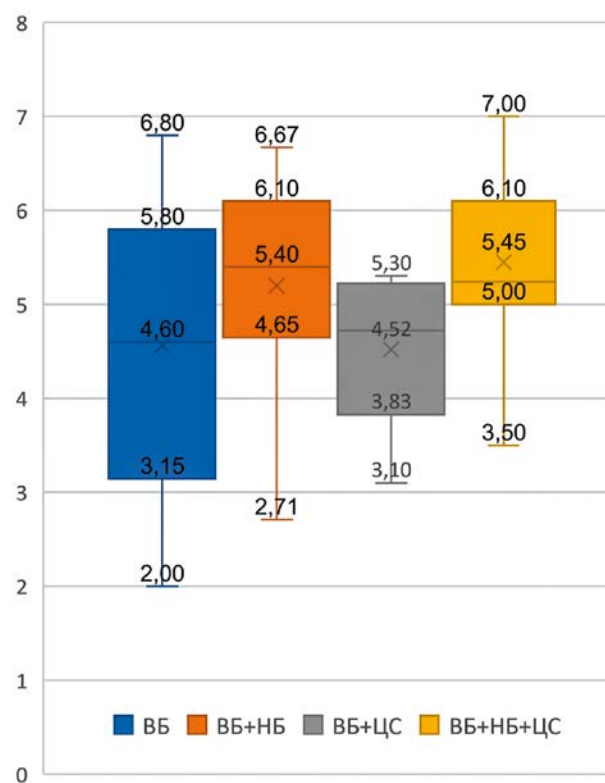


Рисунок 4. Взаимосвязь активности заболевания в зависимости от характера болевого синдрома. ВБ – воспалительная боль, НБ – нейропатическая боль, ЦС – центральная сенситизация

УЗИ суставов у пациентов с РА

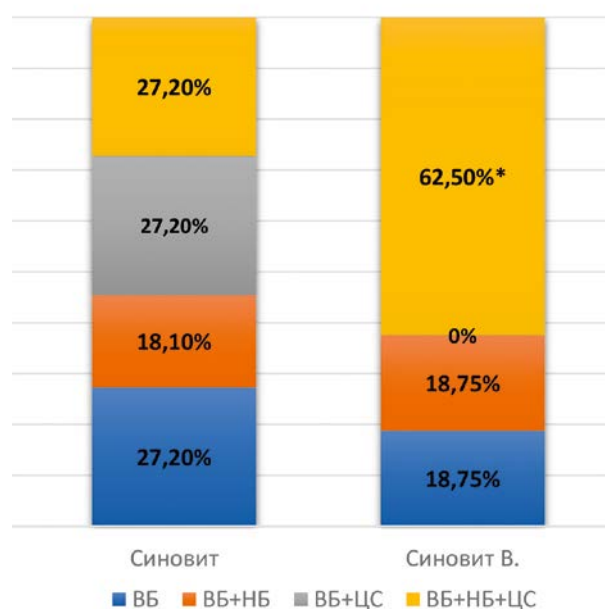


Рисунок 5. Взаимосвязь УЗИ изменений с характеристиками болевого синдрома. ВБ – воспалительная боль, НБ – нейропатическая боль, ЦС – центральная сенситизация, Синовит В. – синовит с васкуляризацией синовиальной оболочки сустава. \*p<0,05

боли присутствовало более чем у половины пациентов. Пациенты с трехкомпонентным болевым синдромом были старше, имели меньшую длительность заболевания, худшее качество жизни, более высокую клиническую активность, большее число коморбидных состояний. У этой группы

пациентов в 62,5% случаев выявлялось хроническое локальное воспаление по УЗИ суставов, которое, в свою очередь, может приводить к усугублению коморбидной патологии, потенцировать развитие других (кроме воспалительной) типов боли при РА.

Своевременное выявление характеристик болевого синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями с использованием специальных опросников в рутинной практике в перспективе позволит использовать дифференцированный подход к анальгетической терапии с последующим улучшением качества жизни и прогноза в отношении коморбидной патологии.

#### Список литературы / References

1. Насонов ЕА, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕА, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331.
2. Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Rheumatology. National Guide*. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331. (In Russ.)
3. Aletaha D, Eberl G, Nell V.P.K. et al. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1269–75. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.015131>
4. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990 May 3;322(18):1277–89. DOI: 10.1056/NEJM199005033221805
5. Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Di Franco M, et al. Pain in rheumatoid arthritis: a critical review. *Reumatismo*. 2014 Jun 6;66(1):18–27. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2014.760>
6. Walsh DA, McWilliams DF. Pain in rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Dec;16(6):509–17. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0303-x>
7. McWilliams DF, Walsh DA. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;107(5):94–101.
8. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2–S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030> Epub 2010 Oct 18.
9. 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. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000507>
10. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrolgy, and Emerging Targets – A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 7;2018:8564215. <https://doi.org/10.1155/2018/8564215> eCollection 2018
11. Ebbinghaus M, Uhlig B, Richter F, et al. The role of interleukin 1β in arthritic pain: main involvement in thermal but not in mechanical hyperalgesia in rat antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 3897–907. <https://doi.org/10.1002/art.34675>
12. Richter F, Natura G, Ebbinghaus M, et al. Interleukin-17 sensitizes joint nociceptors for mechanical stimuli and contributes to arthritic pain through neuronal IL-17 receptors in rodents. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 4125–34. <https://doi.org/10.1002/art.37695>
13. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitization across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):216–41. <https://doi.org/10.1002/ejip.1140> Epub 2017 Nov 5
14. Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ, et al. Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain. *Neuron*. 2018 Dec 19;100(6):1292–311. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.009>
15. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, et al. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anesth Analg*. 2007; 104: 949–54. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000258060.89380.27>
16. McCrory C, Fitzgerald D. Spinal prostaglandin formation and pain perception following thoracotomy: a role for cyclooxygenase2. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1321–7. <https://doi.org/10.1378/chest.125.4.1321>
17. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. *Yonsei Med J*. 2012 Jul 1;53(4):3801–5. <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.4.801>

17. Филатова ЕС. Нейрогенные механизмы хронической суставной боли: дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2021. 318 с.
18. Filatova ES. Neurogenic mechanisms of chronic joint pain. Moscow; 2021. 318 p. (In Russ.)
19. Rowbotham M, Kidd BL, Porreca F. Role of central sensitization in chronic pain: Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis compared to neuropathic pain. *World Congress on pain*. 2005;11th Sydney: N.S.W.:231–250
20. Задорина ГН, Эрдес ШФ, Алексеев ВВ. Особенности болевого синдрома при поражении шейного отдела позвоночника у пациентов с ревматоидным артритом. *Боль*. 2009;3(24):60–61.
21. Zadorina GN, Erdes ShF, Alekseev VV. Features of pain syndrome in cervical spine lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Bol=Pain*. 2009; 3 (24): 60–61. (In Russ.)
22. Филатова Е.С., Эрдес Ш.Ф. Этиопатогенетические факторы периферической нейропатической боли при ревматоидном артрите. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 8: 67–71.
23. Filatova E.S., Erdes Sh. F. Etiopathogenetic factors of peripheral neuropathic pain in rheumatoid arthritis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova*. 2017; 117 (8): 67–71. (In Russ.)
24. Каратеев АЕ, Насонов ЕА. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57 (2): 197–209. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2019-197-209>
25. Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57 (2): 197–209 (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2019-197-209>
26. Bougea A, Anagnostou E, Konstantinos G, et al. A Systematic Review of Peripheral and Central Nervous System Involvement of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Primary Sjögren's Syndrome, and Associated Immunological Profiles. *International Journal of Chronic Diseases*. 2015; 2015: Article ID910352, 11. <https://doi.org/10.1155/2015/910352>
27. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan; 31 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1841-z>
28. Потапова АС. Молекулярные механизмы развития феноменов периферической и центральной сенситизации при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61 (1): 77–86. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-77-86>
29. Potapova AS. Molecular mechanisms of the development of the phenomena of peripheral and central sensitization in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61 (1): 77–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-77-86>
30. Riffbjerg-Madsen S, Wæhrens EE, Danneskiold-Samsøe 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. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0681-1>
31. Murphy SL, Phillips K, Williams DA, et al. The role of the central nervous system in osteoarthritis pain and implications for rehabilitation. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Dec;14(6):576–82. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0285-z>
32. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Aug 1;1:29. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-29>
33. Charlson ME, Carrozzino D, Gudi J, et al. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91(1):8–35. <https://doi.org/10.1159/000512888>
34. Чисова НВ. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями. *Современная ревматология*. 2014; (4): 60–71.
35. Chichasova NV. Cartilage destruction in rheumatoid arthritis, relationship to functional impairment. *Sovremennaya revmatologiya*. 2014; (4): 60–71. (In Russ.)
36. Riffbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One*. 2017 Jul 7;12(7): e0180014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180014>
37. Mazanec DJ, DeMicco RC. Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis *Current Diagnosis&Treatment*. Pain. 2005; 14: 209–226.
38. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):1977–85. DOI: 10.3899/jrheum.130493
39. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, et al. The Key Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021 Feb 1;10(3):509 <https://doi.org/10.3390/jcm10030509>

Статья поступила / Received 22.04.24  
Получена после рецензирования / Revised 28.04.24  
Принята к публикации / Accepted 05.05.24

#### Сведения об авторах

**Загредина Карина Романовна**, ординатор кафедры госпитальной терапии<sup>1</sup>. ORCID: 0009-0001-2118-8087  
**Габдуллина Зулфия Наиевна**, врач-ревматолог<sup>2</sup>.  
**Сухорукова Елена Васильевна**, врач-ревматолог<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-6274-4636  
**Заманова Эндже Садыртядиновна**, врач-ревматолог<sup>2</sup>.  
**Абдракипов Рифкат Завятович**, врач-ревматолог, зав. отделением ревматологии<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0003-1140-3238  
**Лапшина Светлана Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-5474-8565

<sup>1</sup> ФРБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

<sup>2</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

**Автор для переписки:** Лапшина Светлана Анатольевна.  
E-mail: svetlanalapshina@mail.ru

#### About authors

**Zagredina Karina R.**, resident physician of Dept of Hospital Therapy<sup>1</sup>. ORCID: 0009-0001-2118-8087  
**Gabdullina Zulfya N.**, rheumatologist<sup>2</sup>.  
**Sukhorukova Elena V.**, rheumatologist<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-6274-4636  
**Zamanova Endzhe S.**, rheumatologist<sup>2</sup>.  
**Abdrakipov Rifkat Z.**, rheumatologist, head of Dept of Rheumatology<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0003-1140-3238  
**Lapshina Svetlana A.**, PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Therapy<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-5474-8565

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

**Corresponding author:** Lapshina Svetlana A. E-mail: svetlanalapshina@mail.ru

**Для цитирования:** Загредина К.Р., Габдуллина З.Н., Сухорукова Е.В., Заманова Э.С., Абдракипов Р.З., Лапшина С.А. Мультимодальный характер болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом во взаимосвязи с течением заболевания и клиническими характеристиками. *Медицинский алфавит*. 2024; (10): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-10-37-42>

**For citation:** Zagredina K.R., Gabdullina Z.N., Sukhorukova E.V., Zamanova E.S., Abdrakipov R.Z., Lapshina S.A. Multimodal nature of pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis in relation to the course of the disease and clinical characteristics. *Medical alphabet*. 2024; (10): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-10-37-42>

