

## Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения

Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, А.А. Абрамкин<sup>1</sup>, Д.Ю. Вельтишев<sup>2,4</sup>, О.Ф. Серавина<sup>2</sup>, О.Б. Ковалевская<sup>2</sup>, А.Е. Зелтынь<sup>2</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,3</sup>, В.Н. Краснов<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра психиатрии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования** – анализ факторов, влияющих на хроническую боль у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

**Материалы и методы.** Обследовано 128 пациентов с достоверным диагнозом РА [111 (86,7%) женщин и 17 (13,3%) мужчин]. Средний возраст больных составил 47,4±11,3 года, медиана длительности заболевания – 96 [48; 228] мес. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА по DAS28 была умеренной ( $n=56$ ; 43,7%) или высокой ( $n=48$ ; 37,5%). Для определения выраженности боли и ее влияния на различные аспекты жизни использовали шкалу BPI (Brief Pain Inventory). Расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТАС) диагностированы психиатром в ходе полуструктурированного интервью по критериям МКБ-10 у 123 (96,1%) пациентов. Выраженность депрессии определяли по шкале депрессии Монтоммери–Асберг, тревоги – по шкале тревоги Гамильтона. Для диагностики когнитивных нарушений использовали клинико-психологические методики. Психотерапия (ПФТ) предложена всем пациентам с РТАС, из них согласились на лечение 52, отказался – 71 пациент. В зависимости от проводимой терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я – базисные противовоспалительные препараты (БПВП;  $n=39$ ), 2-я – БПВП+ПФТ ( $n=43$ ), 3-я – БПВП+генно-инженерные биологические препараты (ГИБП;  $n=32$ ), 4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ ( $n=9$ ). Динамику РТАС и исходы РА через 5 лет оценивали у 83 (67,5%) больных.

**Результаты.** При включении в исследование 94 (75,2%) пациента с РА испытывали умеренную и сильную боль. По данным регрессионного анализа, максимальная выраженность боли по BPI<sub>max</sub> через 5 лет наблюдения ассоциировалась не только с факторами, характеризующими РА – высокой активностью по DAS28, уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, выраженностью суставной деструкции, степенью функциональных ограничений, длительностью РА и меньшей длительностью приема глюкокортикоидов, но также с сохраняющимися депрессивными эпизодами в рамках рекуррентной депрессии и исходным наличием когнитивных нарушений. Выраженность боли через 5 лет наблюдения была выше при лечении РА только базисными препаратами, без применения ГИБП и в отсутствие ПФТ сопутствующих РТАС.

**Заключение.** Депрессивный эпизод в рамках рекуррентной депрессии является значимым фактором хронизации боли у больных РА. Своевременная эффективная ПФТ депрессии, подобранная с учетом ее структуры и личностных особенностей пациента, приводит к стойкому уменьшению выраженности боли у больных РА.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, хроническая боль, воспаление, тревожно-депрессивные расстройства, антидепрессанты, анксиолитики.

*Для цитирования:* Лисицына Т.А., Абрамкин А.А., Вельтишев Д.Ю. и др. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 8–18. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000207

## Chronic pain and depression in patients with rheumatoid arthritis: results of five-year follow-up

T.A. Lisitsyna<sup>1</sup>, A.A. Abramkin<sup>1</sup>, D.Yu. Veltishchev<sup>2,4</sup>, O.F. Seravina<sup>2</sup>, O.B. Kovalevskaya<sup>2</sup>, A.E. Zeltyn<sup>2</sup>, S.I. Glukhova<sup>1</sup>, E.L. Nasonov<sup>1,3</sup>, V.N. Krasnov<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, department of psychiatry, Moscow, Russia

**The aim** of the study was to analyze the factors affecting chronic pain in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Materials and methods.** 128 patients with reliable diagnosis of RA [111 (86.7%) women and 17 (13.3%) men] were examined. The mean age of patients was 47.4±11.3 years, the median duration of the disease was 96 [48; 228] months. When included in the study in most patients, the activity of RA in DAS28 was moderate ( $n=56$ ; 43.7%) or high ( $n=48$ ; 37.5%). BPI (Brief Pain Inventory) scale was used to determine the severity of pain and its impact on various aspects of life. The anxiety-depressive spectrum disorders (ADDs) were diagnosed by psychiatrist during a semi-structured inter-view according to ICD-10 criteria in 123 (96.1%) patients. The severity of depression was determined by the Montgomery–Asberg depression rating scale, anxiety – by Hamilton anxiety scale. For the diagnosis of cognitive impairment used clinical and psychological techniques. Psychopharmacotherapy (PPHT) by antidepressants or anxiolytics is offered to all patients with ADDs, 52 of them agreed to treatment, 71 patients refused. The next groups selected depending on the therapy: 1st – with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs;  $n=39$ ), 2nd – with cDMARDs+PPHT ( $n=43$ ), 3d – with cDMARDs + biologic (b) DMARDs ( $n=32$ ), 4th – with cDMARD+bDMARDs+PPHT ( $n=9$ ). The dynamics of ADDs and outcomes of RA in 5 years were evaluated in 83 (67.5%) patients.

**Results.** When included in the study, 94 (75.2%) patients with RA had moderate and severe pain. According to the regression analysis, the maximum intensity pain in BPI<sub>max</sub> after 5 years of follow-up associated not the only factors connected with RA – high DAS28, the serum

level of C-reactive protein, the degree of radiological stage and functional insufficiency, duration of RA and a lesser duration of glucocorticoids intake, but also with continuing depressive episodes in the framework of recurrent depression and the initial presence of cognitive impairment. The severity of pain after 5 years of follow-up was higher in RA patients receiving only cDMARDs, without the use of bDMARDs and in the absence of PPhT associated with ADDs.

**Conclusion.** Depressive episode within recurrent major depression is a significant factor in the chronicity of pain in patients with RA. Timely effective PPhT of depression, selected taking into account depression structure and personal characteristics of the patient, leads to a steady decrease in the severity of pain in patients with RA.

*Keywords:* rheumatoid arthritis, chronic pain, inflammation, anxiety and depressive disorders, antidepressants, anxiolytics.

*For citation:* Lisitsyna T.A., Abramkin A.A., Veltishchev D.Yu., et al. Chronic pain and depression in patients with rheumatoid arthritis: results of five-year follow-up. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (5): 8–18. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000207

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду  
БПВП – базисные противовоспалительные препараты  
ВАШ ООСЗ – общая оценка состояния здоровья пациентом по визуальной аналоговой шкале  
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок  
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
ГК – глюкокортикоиды  
ГТР – генерализованное тревожное расстройство  
ДИ – доверительный интервал  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЛ – интерлейкин  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
КН – когнитивные нарушения  
ЛЕФ – лефлуномид  
МТ – метотрексат  
ОР – относительный риск  
ПР – психические расстройства  
ПФТ – психофармакотерапия  
РА – ревматоидный артрит  
РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра

РФ – ревматоидный фактор  
СД – сахарный диабет  
СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТЦА – трициклические антидепрессанты  
ЧБС – число болезненных суставов  
ЧПС – число припухших суставов  
VPI – шкала выраженности боли (Brief Pain Inventory)  
VPI<sub>max</sub> – шкала выраженности максимальной боли  
EQ-5D – качество жизни по шкале EuroQol-5D  
FSS – шкала хронической усталости (Fatigue Severity Scale)  
HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)  
HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale)  
HAQ – индекс функциональной недостаточности (Health Assessment Questionnaire)  
MADRS – шкала депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale)

Хроническая боль – основной симптом большинства хронических соматических заболеваний. Известно, что 20–30% населения планеты испытывают хроническую боль,

#### Сведения об авторах:

*Вельтищев Дмитрий Юрьевич* – д.м.н., проф., руководитель отделения психических расстройств при соматических заболеваниях Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»; проф. каф. психиатрии ФДПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

*Серавина Ольга Феликсовна* – н.с. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»

*Ковалевская Оксана Борисовна* – н.с. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»

*Зелтый Артур Евгеньевич* – к.м.н., ст.н.с. отделения психических расстройств при соматических заболеваниях Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»

*Абрамкин Антон Анатольевич* – аспирант ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Глухова Светлана Ивановна* – к.ф.м.н., н.с. лаб. научно-организационных проблем ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Насонов Евгений Львович* – акад. РАН, д.м.н., проф., научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; зав. каф. ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

*Краснов Валерий Николаевич* – д.м.н., проф., зав. каф. психиатрии ФДПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

а при наличии системного аутоиммунного заболевания жалобы на хроническую боль предъявляют более 50% пациентов. Ревматические заболевания, в частности ревматоидный артрит (РА), занимают лидирующие позиции – 70–87,9% больных испытывают хроническую боль вне зависимости от длительности заболевания [1–3]. Основной причиной боли при РА, по мнению врачей и самих пациентов, считается воспаление [4]. В то же время существуют работы, в которых показано, что интенсивность боли у пациентов с РА слабо ассоциируется с объективными признаками воспаления в болезненной области, и хроническая боль сохраняется у 12,5–44% пациентов, которые находятся в ремиссии или имеют минимальную активность РА по индексу DAS28 [5–8]. Кроме того, D.F. McWilliams и соавт. показали, что 58% пациентов с ранним РА спустя год после назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) сообщают о неполном эффекте препаратов на боль, 15% отмечают отсутствие эффекта, а 27% отмечают более интенсивную боль, чем за год до назначения препаратов [9]. Эти и другие исследования подтверждают существование иных не воспалительных механизмов, поддерживающих хроническую боль у пациентов с РА.

С другой стороны, известно, что хроническая боль ассоциируется с хроническим психосоциальным стрессом и тревожно-депрессивными расстройствами [2, 10–12]. По данным систематического обзора M.J. Vaig и соавт., от 15 до 100% (в среднем 65%) пациентов с депрессией испытывают хроническую боль различной локализации,

#### Контактная информация:

*Лисицына Татьяна Андреевна* – д.м.н., в.н.с. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; ORCID: 0000-0001-9437-406X; тел.: 8(910)426-38-16; e-mail: talisitsyna@rambler.ru

преимущественно – боль в нижней части спины, суставах, шее, груди, животе, головную боль, и до 89% пациентов с хронической болью имеют большое депрессивное расстройство [10]. В случае, когда пациент предъявляет жалобы на боль различных локализаций, вероятность выявления у него депрессии возрастает в 6 раз, а в трех и более – в 8 раз. Боль у пациентов с депрессией более интенсивная, продолжительная и устойчивая к действию анальгетиков. Депрессия усиливает боль, а боль усугубляет депрессию, формируется порочный круг, в условиях которого развивается резистентность к проводимой противовоспалительной и анальгетической терапии [10].

Многочисленные исследования подтверждают высокую частоту тревожно-депрессивных расстройств (63,6–96,1%) среди пациентов с РА и тесную стабильную связь хронической боли и депрессии у этих больных [2, 13–18]. Именно большая (умеренные и выраженные депрессивные эпизоды в рамках единичного эпизода и рекуррентной депрессии) депрессия у больных РА ассоциируется с более выраженной хронической болью и более низким болевым порогом в ответ на стресс [16]. По данным длительных (более 10 лет) исследований, в когортах больных РА именно боль и психологическое здоровье определены пациентами как наиболее актуальные исходы, требующие улучшения и более пристального внимания исследователей [19].

Крайне важным является то, что депрессия у 29,5% больных РА является основной причиной субъективного завышения ими активности заболевания, прежде всего за счет более выраженной боли, что существенно ухудшает оценку эффективности проводимой терапии и исходы РА, а также требует интенсификации лечения и увеличивает расходы [20]. В то же время своевременной диагностике и адекватной психофармакотерапии (ПФТ) расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у больных РА по-прежнему уделяется крайне недостаточно внимания. Антидепрессанты, преимущественно трициклические (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), пациентам РА назначают главным образом в качестве анальгетиков без учета наличия психического расстройства и особенностей психопатологической структуры, что приводит к недостаточному купированию боли, а также чревато развитием нежелательных лекарственных реакций и ухудшением психического состояния.

**Целью** настоящей работы стал анализ факторов, включая психические РТДС, влияющих на хроническую боль у пациентов с РА, которые наблюдались в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в течение 5 лет.

## Материалы и методы

В исследование включено 128 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г., диагнозом РА, последовательно обратившихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», из них 111 (86,7%) женщин и 17 (13,3%) мужчин, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями» и одобрена этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» [21].

Средний возраст больных составил  $47,4 \pm 11,3$  года, медиана длительности заболевания – 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивали по индексу DAS28 [22]. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА была умеренной ( $n=56, 43,7\%$ ) или высокой ( $n=48,$

**Таблица 1. Общая характеристика больных РА при включении в исследование ( $n=128$ )**

Показатель	Значение
Возраст, лет ( $M \pm SD$ )	$47,4 \pm 11,3$
Пол (мужчины/женщины), $n$ (%)	17 (13,3)/111 (86,8)
Длительность РА (Me [25%; 75%]), мес	96 [48; 228]
ЧПС ( $M \pm SD$ )	$8,4 \pm 6,3$
ЧБС ( $M \pm SD$ )	$12,4 \pm 7,0$
Максимальная выраженность боли по ВРІ ( $BPI_{max}$ ), баллы ( $M \pm SD$ )	$5,4 \pm 2,39$
Индекс DAS28 ( $M \pm SD$ ), баллы	$5,27 \pm 1,78$
Степень активности РА по индексу DAS28, $n$ (%):	
– низкая	24 (18,75)
– умеренная	56 (43,75)
– высокая	48 (37,5)
Рентгенологическая стадия РА, $n$ (%):	
I	4 (3,1)
II	45 (35,2)
III	42 (32,8)
IV	37 (28,9)
Функциональный класс РА, $n$ (%):	
I	38 (29,7)
II	62 (48,4)
III	27 (21,1)
IV	1 (0,8)
Число больных с внесуставными проявлениями РА, $n$ (%)	57 (44,5)
Индекс HAQ ( $M \pm SD$ ), баллы	$1,42 \pm 0,78$
Индекс EQ-5D (Me [25%; 75%]), баллы	0,52 [0,08; 0,66]
ВАШ ООСЗ пациент, ( $M \pm SD$ ) мм	$52,9 \pm 22,0$
ВАШ ООСЗ врач, ( $M \pm SD$ ) мм	$46,6 \pm 15,7$
Выраженность усталости по шкале FSS (Me [25%; 75%]), баллы	5,4 [4,0; 6,0]
АЦЦП положителен, $n$ (%)	68 (53,1)
РФ положителен, $n$ (%)	96 (75,0)
РФ (Me [25%; 75%]), МЕ/мл	58,2 (9,5; 232,0)
СОЭ (по Вест.) (Me [25%; 75%]), мм/ч	25 [12; 36,5]
вчСРБ (Me [25%; 75%]), мг/л	14,5 [5,7; 30,1]

**Таблица 2. Частота и структура ПР при включении в исследование [ $n$  (%)]**

Психиатрический диагноз по МКБ-10	Нет	5 (3,9)
	Дистимия	40 (31,25)
	Рекуррентная депрессия	40 (31,25)
	Расстройство адаптации	20 (15,6)
	Единичный депрессивный эпизод	12 (9,4)
	ГТР	10 (7,8)
	Шизотипическое расстройство	13 (10,2)
	Биполярное аффективное расстройство	1 (0,8)
	КН	88 (68,7)
	Психиатрический диагноз по DSM-5	Малая депрессия
Большая депрессия		41 (33,3)
Тревожное расстройство		30 (24,4)

37,5%), среднее по группе значение DAS28 составило  $5,27 \pm 1,78$  балла. Для определения выраженности боли и ее влияния на различные аспекты жизни пациентам предложено заполнить шкалу BPI (Brief Pain Inventory) [23]. Шкала позволяет в баллах от 0 до 10 оценить максимальную, минимальную и среднюю выраженность боли за последние 24 ч, а также влияние боли на различные аспекты жизни больного: общую активность в течение дня, настроение, способность ходить, выполнять обычную работу, радоваться жизни, отношение к другим людям и сон. Средняя выраженность максимальной боли по шкале BPI при включении была умеренной ( $5,4 \pm 2,39$  балла). Выраженность хронической усталости по шкале FSS (Fatigue Severity Scale) была умеренной – 5,4 (4,0; 6,0) балла [24]. Индекс функциональной недостаточности (Health Assessment Questionnaire – HAQ) в среднем составил  $1,42 \pm 0,78$  [25]. Качество жизни по шкале EuroQol-5D (EQ-5D), а также общая оценка состояния здоровья пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ ООСЗ) были низкими и составили в среднем соответственно 0,52 (0,08; 0,66) и  $52,9 \pm 22,0$  мм [22]. Серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) были 96 (75,0%) больных, 68 (53,1%) – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрэну – 25,0 [12; 36,5] мм/ч, медиана уровня С-реактивного белка (вСРБ), измеренного высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы «Dade Behring» (Германия) – 14,5 [5,7; 30,1] мг/л (табл. 1).

На момент включения в исследование 108 (84,4%) больных получали БПВП, преимущественно метотрексат (МТ) [67 (52,3%)] и лефлуномид (ЛЕФ) [29 (22,7%)], а также сульфасалазин [9 (7,0%)] и сочетание МТ + ЛЕФ [3 (2,4%)]; длительность приема БПВП до включения в исследование не превышала 3 мес. Пациенты принимали БПВП не менее 60% времени от всего периода последующего наблюдения. Глюкокортикоиды (ГК) внутрь получали 89 (69,4%) больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 5 [0; 10] мг/сут, медиана длительности приема – 8,5 [0; 60] мес, медиана суммарной дозы – 1,75 [0; 12,8] г. Генноинженерные биологические препараты (ГИБП) назначены/продолжены 41 (32%) пациенту: ритуксимаб – 16 (12,5%), инфликсимаб – 10 (7,8%), тоцилизумаб – 8 (6,2%), абатацепт – 3 (2,3%), адалимумаб – 2 (1,6%), этанерцепт – 2 (1,6%). Длительность терапии ГИБП до включения в исследование не превышала 3 мес. Длительность промежутка между курсами лечения ГИБП на протяжении периода наблюдения не превышала 6 мес.

Все больные проконсультированы кардиологом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) диагностировали в соответствии с рекомендациями Российского общества кардиологов. Медиана индекса массы тела (ИМТ) у больных составила 24,3 [21,7; 27,6] балла, ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 29 (22,7%) пациентов, инфаркт миокарда (ИМ) ранее перенесли 8 (6,3%). Кроме того, 6 (4,7%) больных страдали сахарным диабетом (СД) второго типа.

Все пациенты, включенные в исследование, обследованы психологом и психиатром. Контрольное обследование проводилось в момент включения, а затем повторно через 5 лет. В случае выявления психических расстройств (ПР) и назначения ПФТ пациенты осматривались еженедельно в первый месяц терапии, а при необходимости более длительного приема препаратов – ежемесячно. Длительность ПФТ была индивидуальной, зависела от варианта и тяжести ПР и колебалась от 6 до 96 нед.

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводилась при помощи скрининговых и диагностических шкал – госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A), шкалы депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS), и проективных тестов (проективная патопсихологическая методика «Пиктограммы») в соответствии с классификационными критериями МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью [26–32]. Для диагностики и определения выраженности когнитивных нарушений (КН) использовали стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания и логического мышления [33–35].

На момент включения в исследование РТДС выявлены у 123 (96,1%) пациентов, умеренные и выраженные КН – у 88 (68,7%), шизотипическое расстройство – у 13 (10,2%). Структура РТДС в соответствии с МКБ-10 выглядела следующим образом: у 40 (31,25%) больных диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство, у 40 (31,25%) – дистимия (хроническая умеренно выраженная депрессия), у 20 (15,6%) – расстройство адаптации, у 12 (9,4%) – единственный депрессивный эпизод, у 10 (7,8%) – генерализованное тревожное расстройство (ГТР), у 1 (0,8%) пациентки – биполярное аффективное расстройство. По классификации ПР DSM-5 у 41 (33,3%) больного ПР относились к группе больших депрессивных расстройств (депрессивный эпизод умеренный и выраженный), у 52 (42,3%) – к малым депрессивным расстройствам (легкий депрессивный эпизод, дистимия), у 30 (24,4%) – к тревожным (ГТР, расстройство адаптации с тревожными симптомами) [36]. Психической патологии не выявлено лишь у 5 (3,9%) больных (табл. 2).

В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, amitриптилин). В ряде случаев применяли нейрорептики (сульпирид, флорентиксол, кветиапин) и эпизодически – анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). Согласились на ПФТ 52 из 123 пациентов, 71 – не получил психотропные препараты в связи с отказом больных от этого лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациентов с ПР распределили на 4 группы: 1-я – БПВП ( $n=39$ ), 2-я – БПВП+ПФТ ( $n=43$ ), 3-я – БПВП+ГИБП ( $n=32$ ), 4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ ( $n=9$ ).

Для статистической обработки результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики программ «Statistica 12.5» и «SPSS». Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом ( $Me$  [25-й; 75-й процентиль]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры групп и характер распределения исследуемого показателя.

В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия  $\chi^2$  (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием параметрического

**Таблица 3. Сравнительная характеристика больных РА исходно в зависимости от выраженности максимальной боли (ВРІ<sub>max</sub>; n=128)**

Показатель	Выраженность максимальной боли по шкале ВРІ			p
	слабая (n=34)	средняя (n=56)	сильная (n=38)	
Возраст, годы	46,7±12,1	46,8±11,7	48,4±10,2	Н/д
Пол (м/ж), n (%)	7 (20,6)/27 (79,4)	7 (12,5)/49 (87,5)	3 (7,9)/35 (92,1)	Н/д
Длительность РА, мес	93,0 [19,0; 264]	84,0 [48,0; 192]	164,9 [42,0; 53,0]	Н/д
ЧПС	6,48±5,36	8,43±6,7	10,4±6,1	p <sub>1-3</sub> =0,007
ЧБС	10,1±5,45	12,8±7,8	14,5±6,2	p <sub>1-3</sub> =0,003
ВАШ ООСЗ пациент, мм	43±20,5	52,7±21,3	63,2±19,1	p <sub>1-2</sub> =0,042; p <sub>1-3</sub> <0,001; p <sub>2-3</sub> =0,016
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	21 [10; 31]	22 [12; 40]	31,5 [20; 41]	p <sub>1-3</sub> =0,033
вчСРБ, мг/л	13,9 [3,2; 28,2]	12,7 [5,1; 22,7]	15,9 [9,8; 64,2]	p <sub>1-3</sub> =0,015
Индекс DAS28, баллы	4,75±1,72	5,26±1,9	5,86±1,44	p <sub>1-3</sub> =0,005
Индекс HAQ, баллы	0,97±0,58	1,4±0,7	1,94±0,71	p <sub>1-2</sub> =0,005; p <sub>1-3</sub> <0,001; p <sub>2-3</sub> <0,001
Индекс EQ-5D, баллы	0,66 [0,52; 0,69]	0,52 [0,08; 0,52]	0,06 [-0,18; 0,52]	p <sub>1-3</sub> <0,001
Выраженность усталости по шкале FSS, баллы	4,7±1,47	5,12±1,38	5,73±1,2	p <sub>1-3</sub> =0,006
Число больных с внесуставными проявлениями РА при включении в исследование, n (%)	15 (44,1)	22 (39,3)	20 (52,6)	Н/д
АЦЦП положителен, n (%)	19 (55,9)	25 (44,6)	24 (63,2)	Н/д
РФ положителен, n (%)	28 (82,4)	36 (64,3)	32 (84,2)	Н/д
РФ, МЕ/мл	61,0 [18,6; 138,6]	25,0 [9,5; 140]	164,2 [39,8; 504,7]	p <sub>1-3</sub> =0,003
ИБС, n (%)	9 (26,5)	11 (19,6)	9 (23,7)	Н/д
ИМ в анамнезе, n (%)	3 (8,8)	3 (5,4)	2 (5,3)	Н/д
ИМТ	25,3±4,6	24,9±4,8	25,±5,2	Н/д
СД, n (%)	1 (2,9)	4 (7,1)	1 (2,6)	Н/д
Когда-либо применялись ГК, n (%)	26 (76,5)	33 (58,9)	30 (79)	Н/д

*Примечание.* Здесь и далее в табл. 4–6: значения представлены как M±SD или количество (доля в процентах), или Me [25%; 75% квартили]; p<sub>1-3</sub>=0,007 и т.п. – достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом  $\chi^2$ ; Н/д – различия не достоверны.

**Таблица 4. Частота встречаемости ПР в зависимости от исходной выраженности максимальной боли по шкале ВРІ (ВРІ<sub>max</sub>; n=128)**

Психиатрический диагноз		Выраженность максимальной боли по шкале ВРІ			p
		слабая (n=34)	средняя (n=56)	сильная (n=38)	
По МКБ-10	Норма	2 (5,9)	3 (5,4)	0 (0)	Н/д
	Расстройство адаптации	10 (29,4)	5 (8,9)	1 (2,6)	p <sub>1-2</sub> =0,014; p <sub>1-3</sub> =0,001
	ГТР	5 (14,7)	2 (3,6)	5 (13,2)	Н/д
	Дистимия	8 (23,5)	16 (28,6)	11 (28,9)	Н/д
	Рекуррентная депрессия	9 (26,5)	23 (41,1)	15 (39,5)	Н/д
	Единичный депрессивный эпизод	0 (0)	7 (12,5)	5 (13,2)	p <sub>1-2</sub> =0,031; p <sub>1-3</sub> =0,036
	Биполярное аффективное расстройство	0 (0)	0 (0)	1 (2,6)	Н/д
По DSM-5	Тревожное расстройство	15 (44,1)	7 (12,5)	6 (15,8)	p <sub>1-2</sub> <0,001; p <sub>1-3</sub> <0,001
	Малая депрессия	10 (29,4)	22 (39,3)	17 (44,7)	Н/д
	Большая депрессия	7 (20,6)	24 (42,9)	15 (39,5)	p <sub>1-2</sub> =0,025
Шизотипическое расстройство		2 (6,5)	5 (8,9)	6 (15,8)	Н/д
КН		20 (58,8)	49 (68,1)	29 (76,3)	Н/д

*Примечание.* Значения представлены как количество (доля в процентах).

коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Прогноз значений переменной «интереса» проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного ана-

лиза), при котором прогноз показателя  $\xi$  по показателям  $\eta_1 \dots \eta_n$  осуществляется в виде  $\xi_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k$ . Коэффициенты  $b_k$  в приведенных таблицах называются нестандартизованными коэффициентами. Для сравнительного

**Таблица 5. Вероятность выявления и длительность РТДС, выраженность депрессии, тревоги и повседневного стресса в зависимости от исходной выраженности максимальной боли по шкале ВРІ (ВРІ<sub>max</sub>)**

Показатель	Выраженность максимальной боли по шкале ВРІ			p
	слабая (n=34)	средняя (n=56)	сильная (n=38)	
Положительный скрининг на РТДС (опросник WBI-5), n (%)	20 (58,8)	43 (76,8)	32 (84,2)	p <sub>1-3</sub> =0,016
Выраженность тревоги по шкале HADS, баллы	7,11±3,9	7,64±3,23	9,5±3,77	p <sub>1-3</sub> =0,012; p <sub>2-3</sub> =0,012;
Выраженность депрессии по шкале HADS, баллы	4,42±2,45	5,85±3,03	6,9±3,7	p <sub>1-2</sub> =0,028; p <sub>1-3</sub> =0,002;
Выраженность тревоги по шкале HAM-A, баллы	19,9±4,5	20,2±4,4	21,5±4,2	Н/д
Выраженность депрессии по шкале MADRS, баллы	17,3±5,9	20±7,1	22,1±6,1	p <sub>1-3</sub> =0,001;
Выраженность повседневного стресса по шкале PSS-10, баллы	16,4±7,7	16,9±5,3	19,7±7,6	Н/д
Длительность РТДС, мес	48 [12; 120]	84 [48; 156]	120 [48; 192]	Н/д

анализа вклада факторов в прогностическую модель приведены также таблицы стандартизованных коэффициентов  $\beta_k$ , определяемых как  $\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\xi_k)}{\sigma(\eta_k)}$ . Клиническую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи построения ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1 – специфичность). Клиническую информативность прогностической силы факторов риска определяли по площади под ROC-кривой. Площадь можно считать универсальным методом оценки ROC-кривых, изменяющимся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила) [37].

## Результаты

При включении в исследование жалобы на хроническую боль, локализирующуюся преимущественно в области суставов, предъявляли 125 (97,7%) пациентов с РА.

По степени выраженности максимальной боли (ВРІ<sub>max</sub>) пациентов исходно разделили на три группы – с сильной (от 7 до 10 баллов), средней (от 5 до 6) и слабой (от 1 до 4 баллов) выраженностью боли. Далее сравнивали эти группы между собой по клинико-лабораторным и демографическим показателям, характеризующим РА, а также по показателям, характеризующим ПР (табл. 3, 4).

Согласно данным, представленным в табл. 3, пациенты, у которых интенсивность максимальной боли была высокой, по сравнению с пациентами со слабой болью характеризовались значимо большим числом болезненных суставов (ЧБС), числом припухших суставов (ЧПС) и СОЭ, концентрацией вчСРБ и РФ, активностью РА по DAS28, выраженностью функциональных ограничений по HAQ, худшими показателями индекса качества жизни EQ-5D и ВАШ ООСЗ, большей выраженностью усталости по шкале FSS.

По частоте встречаемости ПР группы также значимо различались между собой (см. табл. 4). Большое депрессивное расстройство, а именно умеренный и выраженный депрессивный эпизод, выявлялось только у пациентов со средней и сильной выраженностью боли. Тревожные расстройства преимущественно за счет расстройства адаптации с тревожными симптомами в 2 раза чаще выявлялись у больных со слабой выраженностью боли, чем у больных со средней и сильной болью (соответственно 44,1% против 12,5%, относительный риск – ОР=2,44, 95% доверительный интервал – ДИ=0,86–6,9, p<0,001, и 44,1% против 15,8%, ОР=1,92, 95% ДИ=0,64–5,78, p<0,001). КН более характерны для па-

циентов с сильной (76,3% против 58,8%, ОР=0,67, 95% ДИ=0,24–1,84, p=0,09) и средней (68,1% против 58,8%, ОР=1,43, 95% ДИ=0,48–4,26, p=0,12) болью по сравнению с теми, у кого боль была слабой, однако различия статистически не значимы.

Согласно данным скрининговых и диагностических шкал, выраженность как депрессии, так и тревоги значимо нарастала по мере увеличения интенсивности боли (табл. 5).

Через 5 лет выраженность боли по шкале ВРІ оценена у 74 больных из 83, осмотренных в динамике: 18 из 1-й группы (БПВП), 28 из 2-й (БПВП+ПФТ), 21 из 3-й (БПВП+ГИБП) и 7 – из 4-й (БПВП+ГИБП+ПФТ) группы.

Для уточнения различий в динамике выраженности боли между группами мы рассчитали разности баллов между конечными и исходными значениями показателей шкалы ВРІ для каждой из групп терапии (табл. 6). Согласно полученным данным, терапия БПВП+ГИБП+ПФТ (4-я группа) оказывала наибольший эффект на снижение выраженности боли, в том числе способствовала достоверно более значимому снижению максимальной, минимальной и суммарной выраженности боли по сравнению с лечением только БПВП (1-я группа), и максимальной боли – по сравнению с группой БПВП+ГИБП (3-я группа). Кроме того, терапия БПВП+ГИБП (3-я группа) и БПВП+ГИБП+ПФТ (4-я группа) привела к более значимому снижению влияния боли на настроение, способность получать удовольствие от обычных занятий и суммарного влияния боли на жизнь, чем терапия БПВП+ПФТ (2-я группа).

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на вероятность выявления сильной боли по ВРІ<sub>max</sub> (балл максимальной боли по ВРІ<sub>max</sub> от 7 до 10) через 5 лет использован метод линейной регрессии. В качестве первого шага рассчитывали коэффициенты корреляции сильной боли с различными показателями, характеризующими РА и РТДС (табл. 7).

В результате корреляционного анализа установлено, что значимая положительная корреляционная связь наблюдалась между сильной болью по ВРІ<sub>max</sub> через 5 лет и активностью РА по DAS28, уровнем вчСРБ в крови и максимальной суставной деструкцией (III и IV рентгенологическая стадия, асептические некрозы костей) при включении. Наиболее сильным фактором, связанным с сильной болью через 5 лет наблюдения, является «DAS28 исходно», в связи с чем именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору «DAS28 исходно» добавлен следующий по силе фактор –

Таблица 6. Разности между значениями шкалы ВРІ через 5 лет и исходными значениями в зависимости от терапии

Показатель		БПВП (n=18)	БПВП+ПФТ (n=28)	БПВП+ГИБП (n=21)	БПВП+ПФТ+ ГИБП (n=7)	p
Δ Выраженности боли, балл	Максимальная (ВРІ <sub>max</sub> )	-0,5 [-3; 0,3]	-2 [-4; -2]	-0,5 [-3; 1]	-2,6 [-4; -1,6]	p <sub>1-4</sub> =0,034; p <sub>3-4</sub> =0,031
	Минимальная	0 [-2; 0]	-0,5 [-3; 1]	-2 [-2,2; 0]	-3 [-4; -1]	p <sub>1-4</sub> =0,009
	В среднем	0 [-2; 0,1]	-2,5 [-3; 0]	-1 [-2; 0]	-3 [-5; 0,1]	Н/д
	В настоящий момент	0 [-1,5; 0]	-2,5 [-3; 2]	-1,6 [-3,6; 0]	-3 [-5; 0]	Н/д
	Суммарная	-2 [-7,5; 0]	-7 [-12; -5]	-4,9 [-8; 0]	-10 [-18; -2,3]	p <sub>1-4</sub> =0,04
Δ Влияния боли на различные аспекты жизни, балл	Общая активность	0 [-5; 1,5]	-2 [-3; -1]	-3,4 [-5,4; 2]	-5 [-6; -0,3]	Н/д
	Настроение	0 [-4; 2]	-1,5 [-4; 2]	-3,8 [-8; 1]	-5 [-5,3; 0]	p <sub>2-3</sub> =0,024
	Способность ходить	0 [-5; 2]	-2 [-3; -1]	-2 [-6; 2]	-4 [-5,9; -2]	Н/д
	Повседневная работа	-1 [-6; 0,5]	-2 [-4; -1]	-2 [-5; 1]	-4 [-6,1; -4]	Н/д
	Отношения с другими людьми	0 [-1; 0]	-1,5 [-5; 1]	-3 [-6; 1]	-3,9 [-5; 1]	Н/д
	Сон	0 [-2,5; 0]	-1,5 [-4; 1]	-1,9 [-7; 0,1]	-4 [-5; 0]	Н/д
	Способность радоваться жизни	0 [-4,5; 1,5]	-1 [-1; 2]	-3,9 [-6; 1,1]	-4 [-6; -2]	p <sub>2-3</sub> =0,017; p <sub>2-4</sub> =0,008
	Суммарное влияние	0 [-22,5; 1,5]	-12 [-18; -5]	-23,2 [-38; 13]	-29 [-38; -20]	p <sub>2-4</sub> =0,04

Примечание. Значения представлены как Ме [25%; 75% квантили].

Таблица 7. Коэффициенты корреляции сильной боли по ВРІ<sub>max</sub> через 5 лет с различными показателями, характеризующими РА и ПР (одномерный корреляционный анализ)

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
DAS28 исходно, баллы	0,318	0,013
Максимальная деструкция исходно	0,273	0,035
НАQ через 5 лет, баллы	0,262	0,053
вчСРБ исходно, мг/л	0,260	0,049
Ремиссия по DAS28 через 5 лет	-0,253	0,055
НАQ исходно, баллы	0,251	0,056
Максимальная суставная деструкция через 5 лет	0,212	0,114
вчСРБ через 5 лет, мг/л	0,154	0,267
КН через 5 лет	-0,153	0,266
КН исходно	0,121	0,356
Терапия БПВП + ПФТ	-0,121	0,356
ИМ в анамнезе	-0,118	0,37
СД через 5 лет	-0,108	0,451
Терапия БПВП+ГИБП	0,083	0,527
Рекуррентная депрессия через 5 лет	0,056	0,68
Тревожные расстройства через 5 лет	-0,052	0,696
Длительность РА, годы	0,052	0,704
Длительность РТДС, годы	0,047	0,767
Терапия БПВП	0,031	0,817
Малая депрессия через 5 лет	-0,026	0,847
Длительность приема ГК к 5-му году наблюдения, мес	-0,02	0,897
Большая депрессия через 5 лет	-0,019	0,887
Терапия БПВП+ГИБП+ПФТ	-0,007	0,956

«максимальная деструкция исходно» и т. д. В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, согласно которой исходно высокие значения DAS28, вчСРБ и максимальная суставная деструкция, большая длительность РА (отрицательный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами), более выраженные функциональные ограничения (НАQ) через 5 лет, меньшая длительность приема ГК, а также отсутствие ИМ в анамнезе (положительный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами), терапия РА только БПВП (отрицательный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами), наличие КН исходно (отрицательный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами) и сохраняющаяся через 5 лет рекуррентная депрессия ассоциируются с сильной болью по ВРІ<sub>max</sub> через 5 лет наблюдения (табл. 8).

Характеристики регрессионной модели позволяют сделать вывод о статистической значимости (p=0,031) и хорошей прогностической ценности модели (R<sup>2</sup>=0,609; R<sup>2</sup>=0,371; скорректированный R<sup>2</sup>=0,21; табл. 9).

На основе b-коэффициентов регрессионной модели рассчитана формула, позволяющая прогнозировать сильную боль по ВРІ<sub>max</sub> через 5 лет:

«Прогноз сильной боли по ВРІ<sub>max</sub> = «DAS28 исходно» × 0,017 + «Максимальная деструкция исходно» × 0,272 + «НАQ через 5 лет» × 0,118 + «вчСРБ исходно» × 0,001 – «КН исходно» × 0,002 + «ИМ в анамнезе» × 0,266 + «Рекуррентная депрессия через 5 лет» × 0,016 – «Длительность приема ГК к 5-му году наблюдения» × 0,001 – «Длительность РА» × 6,67 × 10<sup>-5</sup> – «Терапия только БПВП» × 0,119», где «DAS28 исходно» – в баллах; «Максимальная деструкция исходно» – наличие III, IV рентгенологической стадии РА или асептический некроз костей (0 – нет, 1 – есть); «НАQ через 5 лет» – в баллах; «вчСРБ исходно» – уровень вчСРБ в крови, мг/л; «КН исходно» – наличие КН (0 – нет, 1 – есть); «ИМ в анамнезе» – наличие перенесенного ИМ (0 – нет, 1 – есть); «Рекуррентная депрессия через 5 лет» – наличие рекуррентной

Таблица 8. Прогностическая регрессионная модель сильной боли по  $ВРІ_{max}$  через 5 лет

Фактор	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	В	Стандартная ошибка	Бета
DAS28 исходно, баллы	0,017	0,026	0,243
Максимальная деструкция суставов исходно	0,272	0,127	0,56
HAQ через 5 лет, баллы	0,118	0,083	0,455
вчСРБ исходно, мг/л	0,001	0,002	0,129
КН исходно	-0,002	0,11	-0,005
ИМ в анамнезе	0,266	0,216	0,172
Рекуррентная депрессия через 5 лет	0,016	0,112	0,024
Длительность приема ГК к 5-му году наблюдения, мес	-0,001	0,001	-0,258
Длительность РА, годы	$-6,67 \times 10^{-5}$	0	-0,525
Терапия только БПВП	-0,119	0,096	-0,219

Таблица 9. Характеристики регрессионной модели

R	R <sup>2</sup>	Скорректированный R <sup>2</sup>	Стандартная ошибка оценки	F	Значимость
0,609	0,371	0,21	0,344	2,3	0,031

Таблица 10. Преобразование величины прогноза в вероятность выявления сильной боли по  $ВРІ_{max}$  через 5 лет (n=44)

Величина прогноза выявления $ВРІ_{max}$ от 7 до 10 баллов	Умеренная или слабая боль	Сильная боль	Доля больных с сильной болью по $ВРІ_{max}$ через 5 лет, %
$\leq 0,28$	30	2	6,3
$> 0,28$	7	5	41,7

депрессии (0 – нет, 1 – есть); «Длительность приема ГК к 5-му году наблюдения» – суммарная продолжительность приема ГК в месяцах за весь период болезни; «Длительность РА» – в годах, «Терапия только БПВП» – принадлежность к группе 1 (0 – нет, 1 – да).

Например, если у пациента с длительностью РА 10 лет, исходно умеренной активностью РА (DAS28=4,8), уровнем вчСРБ 25 мг/л, минимальной суставной деструкцией и наличием КН, без ИМ в анамнезе, балл по HAQ составил 1,0, он принимал ГК суммарно на протяжении 20 мес, получал терапию БПВП + ПФТ и у него отсутствовала рекуррентная депрессия на момент осмотра, то коэффициент прогноза сильной боли по  $ВРІ_{max}$  у него будет равен:

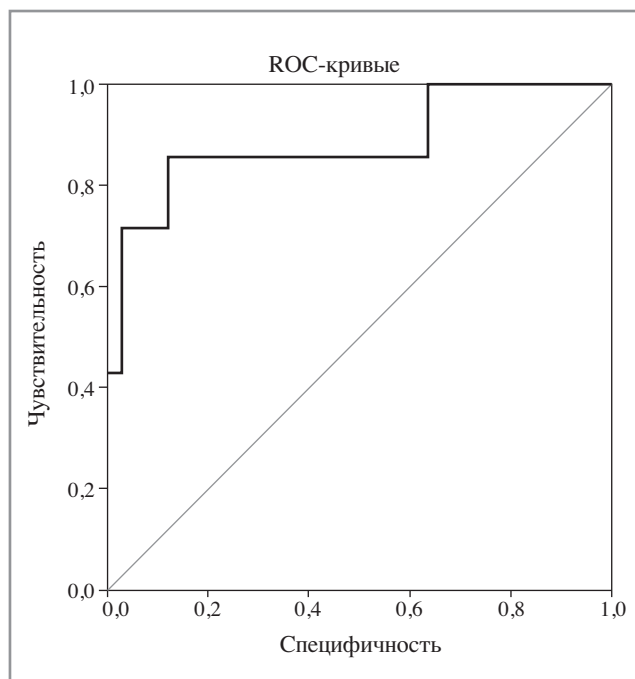
$$0,017 \times 4,8 + 0,272 \times 0 + 0,118 \times 1 + 0,001 \times 25 - 0,002 \times 1 + 0,266 \times 0 + 0,016 \times 0 - 0,001 \times 20 - 6,67 \times 10^{-5} \times 10 - 0,119 \times 0 = 0,2.$$

Чтобы сделать возможным расчет вероятности сильной боли по  $ВРІ_{max}$  через 5 лет в зависимости от характеристик РА и ПР, значения коэффициента прогноза были ранжированы по величине в две группы:  $\leq 0,28$  и  $> 0,28$ . Значение коэффициента прогноза  $\leq 0,28$  соответствует вероятности сильной боли равной 6,3%, и  $> 0,28$  – 41,7%, различия статистически значимы – p ( $\chi^2$  Пирсона)=0,011; чувствительность =71,4%, специфичность =81,1% (табл. 10).

Полученное по формуле значение коэффициента прогноза (0,2) соответствует 6,3% вероятности выявления максимально сильной боли по  $ВРІ_{max}$  (см. табл. 10).

Для оценки точности прогностической модели построен график ROC-кривой и рассчитана площадь под кривой (AUC; см. рисунок). Для данной модели AUC=0,784 (p=0,018), что позволяет оценить прогностическую точность модели как высокую.

В результате проведенного исследования можно заключить, что максимальная выраженность боли по  $ВРІ_{max}$  через



ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза выявления сильной боли по  $ВРІ_{max}$  через 5 лет при РА (AUC=0,784).

5 лет наблюдения ассоциировалась не только с факторами, характеризующими РА – высокой активностью по DAS28, уровнем вчСРБ, выраженностью суставной деструкции, степенью функциональных ограничений (HAQ), длительностью РА и меньшей длительностью приема ГК, но также



с сохраняющимися депрессивными эпизодами в рамках рекуррентной депрессии и исходным наличием КН. Сильная боль не ассоциировалась с перенесенным ИМ. Выраженность боли через 5 лет наблюдения была выше при лечении РА только базисными препаратами, без применения ГИБП и в отсутствие ПФТ сопутствующих РТДС, что говорит о значимой роли терапии генно-инженерными препаратами и своевременного лечения депрессии в уменьшении выраженности хронической боли у больных РА.

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали недостаточную эффективность терапии БПВП и ГИБП в отношении боли: жалобы на умеренную и сильную боль предъявляли 94 (75,2%) пациента с РА (см. табл. 3). Эти результаты согласуются с данными P. Taylor и соавт. о том, что умеренную и сильную боль испытывают 75% пациентов в Европе и 83% – в США, несмотря на лечение РА [38]. Большинство пациентов связывают боль с недостаточной эффективностью проводимой противовоспалительной терапии, и это объективно, так как 104 (81,25%) больных при включении в исследование имели умеренную и высокую, согласно индексу DAS28, активность РА (см. табл. 1). Вместе с тем у 81 (63,3%) пациента при включении в исследование диагностирована рекуррентная депрессия и дистимия, у 12 (9,4%) – единственный текущий депрессивный эпизод, преимущественно умеренный и выраженный, и именно у этих больных боль была наиболее интенсивной (см. табл. 4). Полученные нами данные согласуются с результатами многочисленных зарубежных работ о значимом негативном влиянии хронической депрессии на восприятие боли пациентами с РА, в том числе с работой K. Jobski и соавт., показавшей на большом количестве пациентов с РА ( $n=3140$ ), что более сильная боль ассоциируется с большей выраженностью и длительностью депрессии [1, 2, 16–18].

Проведен анализ факторов, влияющих на сохранение боли в течение 5 лет, несмотря на усиление противовоспалительной и базисной терапии РА. Результаты регрессионного анализа показали, что хронизация боли при РА – явление многофакторное. В первую очередь хроническая боль связана с изначально более высокой воспалительной активностью РА, в том числе ее объективным маркером – высоким уровнем СРБ. Существенное значение имеет также более высокая выраженность деструкции суставов (III и IV рентгенологическая стадия, асептические некрозы костей) и длительность РА. Вместе с тем сохраняющаяся в результате отсутствия ПФТ рекуррентная депрессия является не менее важным фактором, поддерживающим хроническую боль у этих пациентов, а адекватная по дозе и длительности ПФТ депрессии оказывает стойкий положительный эффект на снижение выраженности боли, что совпадает с выводами S. Ryan и соавт. и K. Jobski и соавт. [2, 18].

Синергизм хронической боли, депрессии и КН при РА обусловлен их едиными патогенетическими механизмами, связанными с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, стимулирующим влиянием провоспалительных цитокинов на эти структуры. Кроме того, эффектом на периферические и центральные ноцицепторы (болевые рецепторы), сопутствующим снижением концентрации нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина, дофамина) и связанным с этим уменьшением их модулирующего эффекта на нисходящие антиноцицептивные пути. С другой стороны, при депрессии снижается синтез мозговых нейротрофических факторов, изменяется метаболизм фосфолипидов, субстанции P и других нейро-

кининов. Также изменяется чувствительность глутаматных NMDA (N-methyl-D-aspartate) и AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid) рецепторов с усилением цитотоксического действия глутамата на нейроны, что приводит к снижению нейропластичности, нейродегенерации и атрофии ряда структур головного мозга, прежде всего гиппокампов, а также способствует формированию центральной и периферической сенситизации, поддерживающей хроническую боль и депрессию. Многочисленные исследования подтверждают значимость сенситизации (повышенной возбудимости) как первичных афферентных ноцицепторов в воспаленных суставах – периферической сенситизации, так и нейронов спинного мозга – центральной сенситизации, в формировании гипералгезии (усиления болевой реакции на вредные стимулы), аллодинии (снижения болевого порога), гиперпатии (чрезмерной субъективной реакции на болевые и не болевые стимулы, которая сохраняется в течение длительного времени) и вторичной гипералгезии (распространения болевых ощущений за границы тканевого повреждения) при РА и депрессии. Сенситизация ноцицепторов у больных РА и депрессией преимущественно обусловлена непосредственным воздействием на них провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-1 $\beta$ , играющих ключевую роль в патогенезе. Сенситизированные нейроны в ответ на предъявляемые раздражения не только генерируют разряды с увеличенной частотой, но и сохраняют повышенную активность более продолжительное время [39–43].

Воспалительные реакции на боль в условиях повышенной сенситизации со временем увеличиваются по выраженности и продолжительности, что также способствует большей чувствительности к новым эпизодам боли и стойкости боли с течением времени, происходит катастрофизация боли (способность преувеличивать выраженность боли). Катастрофизация боли тесно ассоциируется с текущей депрессией и КН и характерна для большинства больных РА. Катастрофизация и депрессия – факторы риска неблагоприятных долгосрочных исходов, связанных с оценкой боли – более выраженной интенсивностью и повышенной чувствительностью к боли, инвалидизацией, «недостаточной» эффективностью терапии РА. Катастрофизация и депрессия являются важными целями лечения боли, что может быть полезным для адаптации и внедрения стратегий обезболивания у пациентов [39, 40, 44].

В своей работе нам также удалось продемонстрировать, что адекватная по дозе и длительности ПФТ депрессии, приводящая к регрессу депрессивной симптоматики, позволяет значимо снизить выраженность боли и улучшить качество жизни пациентов (см. табл. 6). Именно оптимизированная терапия депрессии, а не рутинное назначение антидепрессантов в качестве анальгетиков пациентам с РА поддерживается также V.L. Richards и соавт. на основании результатов проведенного ими систематического обзора и K. Kroenke и соавт. по результатам рандомизированного контролируемого исследования [45, 46].

Связь между КН и выраженностью боли, вероятно, является отражением вышеописанной патогенетической взаимосвязи между РА, депрессией и КН и исследовалась лишь в небольшом числе работ. В частности, в недавнем систематическом обзоре T. Meade и соавт., посвященном КН при РА, упоминается 5 работ, в которых оценивается связь между КН и выраженностью боли при РА, и в 4 из них эта связь оказалась статистически значимой [47]. Интерес также представляет отрицательная ассоциация сильной боли и ИМ в анамнезе, что требует отдельного анализа.

## Заключение

Депрессия – значимый фактор хронизации боли у пациентов с РА. Патогенез хронической боли при РА и депрессии имеет общие звенья, которые определяют их клинико-динамическую связь. Для борьбы с хронической

болью и улучшения исходов РА особую значимость имеет комплексная диагностика и лечение не только РА, но и сопутствующего психического расстройства, прежде всего депрессии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mofflin KA, Ker BJ. Pain in Autoimmune Disorders. *J Neurosci Res*. 2017 Jun;95(6):1282-94. doi: 10.1002/jnr.23844
- Ryan S, McGuire B. Psychological predictors of pain severity, pain interference, depression, and anxiety in rheumatoid arthritis patients with chronic pain. *Br J Health Psychol*. 2016 May;21(2):336-50. doi: 10.1111/bjhp.12171
- Smith HS, Smith AR, Seidner P. Painful Rheumatoid Arthritis. *Pain Physician*. 2011;14:E427-E458.
- Borenstein D, Altman R, Bello A, et al. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):590-9. doi: 10.1002/acr.20005
- Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Discrepancies between patients and physicians in the perception of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2814-23. doi: 10.1002/art.34543
- Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R106. doi: 10.1186/ar2498
- Lee YC, Cui J, Lu B, Frits ML, Iannaccone CK, Shadick NA, Weinblatt ME, Solomon DH. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/ EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R83. doi: 10.1186/ar3353
- Koop SM, ten Klooster PM, Vonkeman HE, et al. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:237. doi: 10.1186/s13075-015-0761-8
- 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;64(10):1505-13. doi: 10.1002/acr.21723
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433-45. doi: 10.1001/archinte.163.20.2433
- Vietri J, Otsubo T, Montgomery W, Tsuji T, Harada E. Association between pain severity, depression severity, and use of health care services in Japan: results of a nationwide survey. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;11:675-83. doi: 10.2147/NDT.S71768
- Nicol AL, Sieberg CB, Clauw DJ, Hassett AL, Moser SE, Brummett CM. The association between a history of lifetime traumatic events and pain severity, physical function, and affective distress in patients with chronic pain. *J Pain*. 2016;17(12):1334-48. doi: 10.1016/j.jpain.2016.09.003
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(1):62-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>
- Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2136-48. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ ket169>
- Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):439-48 [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Glukhova SI, Nasonov EL. Factors influencing the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):439-48 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-439-448>
- Zautra AJ, Parrish BP, Van Puymbroeck ChM, Tennen H, Davis MC, Reich JW, Irwin M. Depression History, Stress, and Pain in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Behav Med*. 2007;30:187-97. doi: 10.1007/s10865-007-9097-4
- Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Герасимов А.Н., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Зельтгын А.Е., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Таллерова А.В., Коваленко Л.П., Дурнев А.Д., Краснов В.Н., Насонов Е.Л. Факторы, влияющие на восприятие боли при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина*. 2013;91(3):54-61 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Gerasimov AN, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Zel'tyn' AE, Novikov AA, Aleksandrova EN, TalleroVA AV, Kovalenko LP, Durnev AD, Krasnov VN, Nasonov EL. Perception of pain in rheumatoid arthritis: relation to inflammation, psychic disorders, functional status, and quality of life. *Klin Med (Moscow)*. 2013;91(3):54-61 (In Russ.)].
- Jobski K, Luque Ramos A, Albrecht K, Hoffmann F. Pain, depressive symptoms and medication in German patients with rheumatoid arthritis—results from the linking patient-reported outcomes with claims data for health services research in rheumatology (PROCLAIR) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jul;26(7):766-74. doi: 10.1002/pds.4202
- Ødegard S, Finset A, Mowinckel P, Kvien TK, Uhlig T. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1195-201. doi: 10.1136/ard.2006.064287
- Challa DN, Kvrjic Z, Cheville AL, Crowson CS, Bongartz T, Mason TG 2nd, Matteson EL, Michet CJ Jr, Persellin ST, Schaffer DE, Muscardin TLW, Wright K, Davis JM 3rd. Patient-provider discordance between global assessments of disease activity in rheumatoid arthritis: a comprehensive clinical evaluation. *Arthritis Research & Therapy*. 2017; 19:212. doi: 10.1186/s13075-017-1419-5
- Aletaha D, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
- Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. [Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. EL. Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 464 s. (In Russ.)].
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory [review]. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23:129-38.
- Krupps LB, La Rocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46:1121-3.
- Амирджанова В.Н., Койлубаева Г.Н., Горячев Д.В., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Валидация русско-язычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Научно-практическая ревматология*. 2004;2:59-64 [Amirdjanova VN, Koilubaeva GM, Goryachev DV, Folomeeva OM, Erdes SF. Validation of functional activity index in patients with rheumatoid arthritis (RAS). *Rheumatology Science and Practice*. 2004; 2:59-64 (In Russ.)].
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
- Montgomery SA, Asberg M. A New depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9.
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М., 1962 [Luriya AR. Vysshie korkovye funktsii cheloveka. Moscow, 1962 (In Russ.)].
- Херсонский Б.Г. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев, 1988 [Khersonskii BG. Metod piktogramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zabolevanii. Kiev, 1988 (In Russ.)].

31. Драгунская Л.С. Изучение признаков депрессивных состояний методом «Пиктограммы». Экспериментальные исследования в патопсихологии. М., 1976:167-74 [Dragunskaya LS. Izuchenie priznakov depressivnykh sostoyanii metodom «Piktogrammy». Eksperimental'nye issledovaniya v patopsikhologii. Moscow, 1976:167-74 (In Russ.)].
32. World Health Organization, "The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research," ICD-10 Classif. Ment. Behav. Disord. Diagnostic criteria Res., p. xiii+248p, 1993.
33. Зейгарник Б.В. Патология мышления. М., 1962. 244 с. [Zeigarnik BV. Patologiya myshleniya. Moscow, 1962. 244 s. (In Russ.)].
34. Зейгарник Б.В. Нарушения мышления у психически больных. М., 1958. 93 с. [Zeigarnik BV. Narusheniya myshleniya u psikhicheski bol'nykh. Moscow, 1958. 93 s. (In Russ.)].
35. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. М., 2004 [Rubinshtein SYa. Eksperimental'nye metodiki patopsikhologii i opyt primeneniya ikh v klinike. Moscow, 2004 (In Russ.)].
36. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
37. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2007 [Gerasimov AN. Meditsinskaya statistika: uchebnoe posobie. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007 (In Russ.)].
38. Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, Johnstone R, Gomez-Reino J, Eberhardt E, Wolfe F, Schwartzman S, Furfaro N, Kavanaugh A. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res.* 2010;38:1213-24. doi: 10.1177/147323001003800 402
39. Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory Causes of Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18(6):30. doi: 10.1007/s11926-016-0581-0
40. Lerman SF, Haythornthwaite JA. The role of catastrophizing in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(Suppl. 107):S32-S36.
41. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plasticity* 2017; 1-10 Article ID 9724371:10. <https://doi.org/10.1155/2017/9724371>
42. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009 Sep;10(9):895-926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012
43. Tikász A, Tourjman V, Chalaye P, Marchand S, Potvin S. Increased spinal pain sensitization in major depressive disorder: A pilot study. *Psychiatry Research.* 2016 Dec 30;246:756-61. doi: 10.1016/j.psychres.2016.10.052
44. Edwards RR, Cahalan Ch, Mensing G, Smith M, Haythornthwaite JA. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2011.2
45. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Antidepressants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD008920. doi: 10.1002/14651858.CD008920.pub2
46. Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Hoke S, Sutherland J, Tu W. Optimized Antidepressant Therapy and Pain Self-Management in Primary Care Patients with Depression and Musculoskeletal Pain: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009 May 27;301(20):2099-110. doi: 10.1001/jama.2009.723
47. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res.* 2018;70:39-52. doi: 10.1002/acr.23243

Поступила 21.01.2019