

## Центральная регуляция боли у пациентов с заболеванием суставов и подходы к терапии

Е.С. ФИЛАТОВА<sup>1</sup>, Ш.Ф. ЭРДЕС<sup>1</sup>, Е.Г. ФИЛАТОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ «Первый МГМУ им И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

В статье приводится обзор исследований, которые продемонстрировали, что хронический болевой синдром при ревматических болезнях носит смешанный характер. В его патогенезе с различной частотой и различным механизмом принимает участие нервная система. Под воздействием афферентной болевой импульсации от поврежденных суставов изменяется возбудимость нейронов спинного мозга, что носит название центральной сенситизации (ЦС). У ряда пациентов ЦС имеет усиленный характер и клинические проявления в виде невропатических чувствительных феноменов. Смешанная модель формирования хронической боли при суставной патологии, наличие наряду с ноцицептивным (воспалительным) невропатического компонента боли может объяснить несоответствие воспалительных и структурных изменений в области сустава, интенсивности боли, наличие отдаленной боли и чувствительных нарушений вне сустава, недостаточную в ряде случаев эффективность противовоспалительной терапии. Наличие невропатического компонента служит обоснованием для проведения комбинированной терапии с добавлением препаратов центрального действия, таких как антиконвульсанты.

*Ключевые слова:* невропатический компонент боли, хронический болевой синдром, суставная боль, ревматоидный артрит, остеоартроз коленных суставов, анкилозирующий спондилоартрит, прегабалин.

## Central regulation of pain in patients with joint disease and approaches to therapy

E.S. FILATOVA<sup>1</sup>, Sh.F. ERDES<sup>1</sup>, E.G. FILATOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper reviews investigations studies that have demonstrated that chronic pain syndrome is mixed in rheumatic diseases. The nervous system is involved in its pathogenesis with different frequency and different mechanisms. Under the influence of afferent pain impulses from damaged joints, there are changes in the excitability of spinal cord neurons, which is called central sensitization (CS). A number of patients have enhanced CS and clinical manifestations as neuropathic sensitive phenomena. The mixed model of the development of chronic pain in joint diseases and its presence along with nociceptive (inflammatory) and neuropathic pain components may explain the discrepancy between joint inflammatory and structural changes and pain intensity, the presence of distant pain and sensitive disorders in the areas outside the joint, and sometimes the efficiency of anti-inflammatory therapy. The presence of the neuropathic pain component serves as a rationale for combined therapy by adding centrally acting drugs, such as anticonvulsants.

*Key words:* neuropathic pain component, chronic pain syndrome, joint pain, rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis, ankylosing spondylitis, pregabalin.

АС — анкилозирующий спондилоартрит  
ВАШ — визуальная аналоговая шкала  
НБ — невропатическая боль  
НКБ — невропатический компонент боли  
НДБ — невропатические дискрипторы боли  
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОА — остеоартроз  
ОАК — остеоартроз коленных суставов  
ПНС — периферическая нервная система  
РА — ревматоидный артрит  
ЦНС — центральная нервная система  
ЦС — центральная сенситизация

Боль — основной симптом при заболеваниях суставов наряду с их деформацией, нарушением подвижности. Именно выраженность болевого синдрома оказывает решающее влияние на качество жизни пациентов с патологией суставов и может вызывать эмоциональные расстройства, нарушения сна, нарушать повседневную активность, формировать болевое поведение [1]. Приблизительно 70% пациентов с ревматоидным артритом (РА) в первую очередь ожидают от лечения уменьшение болевого синдрома по сравнению с другими проявлениями заболевания [2, 3].

### Сведения об авторах:

Эрдес Шандор Федорович — д.м.н., проф., зам. директора по науке, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
Филатова Елена Глебовна — д.м.н., проф., ФГБОУ Первый МГМУ им И.М. Сеченова, каф. нервных болезней ИПО

В настоящее время разработаны и широко применяются в клинической практике методы терапии заболеваний суставов, основанные на представлениях о ведущей роль хронического воспаления в области сустава и окружающих его тканей. Однако эффективность противовоспалительной терапии недостаточно высока. По данным различных европейских исследований, удовлетворенность пациентами от лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) составляет от 27 до 61% [4].

### Контактная информация:

Филатова Екатерина Сергеевна — к.м.н., м.н.с. лаб. научно-организационных проблем в ревматологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; e-mail: Es-Filatova@mail.ru

Исследования, направленные на изучение причин хронического болевого синдрома, выявили ряд фактов, трудно объяснимых исключительно хроническим воспалительным процессом и следующими за ним дегенеративными структурными изменениями. В частности, при остеоартрозе (ОА) показано отсутствие корреляций между структурными изменениями в области пораженного сустава и интенсивностью боли, у 40% пациентов с рентгенологически определяемыми изменениями в суставах и окружающих тканях боль отсутствует. Недавно опубликованные результаты наблюдения в течение 1 года за 1189 пациентами с РА, получавших базисную терапию, показали, что, несмотря на адекватно проводимое лечение, уровень болевых ощущений оставался высоким [5]. В проведенном нами исследовании также показано, что в среднем почти 30% пациентов с ОА, 44% с РА и 10% с анкилозирующим спондилоартритом (АС) продолжают испытывать болевые ощущения, несмотря на низкую степень активности заболевания, а в ряде случаев и ремиссию, что позволяет предполагать участие центральных механизмов в регуляции боли у данных пациентов [6].

Болевое ощущение формируется у человека благодаря структурам ноцицептивной системы, которая осуществляет восприятие, проведение и обработку информации о различных вредоносных раздражителях, воздействующих на организм, а также антиноцицептивной системе, которая подавляет активность ноцицептивной системы [7]. Таким образом, боль является результатом взаимодействия ноци- и антиноцицептивных систем.

Восприятие повреждающих раздражителей осуществляется ноцицепторами — неинкапсулированными нервными окончаниями А-дельта- и С-афферентов [8]. В капсуле суставов диффузно представлены ноцицепторы, гомологичными С-полимодалным кожным ноцицепторам, а во внутренних и наружных связках суставов имеется большое количество механоноцицепторов А-дельта-волокон. Воспаление усиливает чувствительность перечисленных суставов рецепторов к механическим воздействиям, что служит основной болезненных ощущений при артритах [9].

Перед входом в спинной мозг А-дельта- и С-волокна в тракте Лиссауера разделяются на восходящие и нисходящие ветви, после чего разветвляются и проникают в серое вещество спинного мозга и оканчиваются на нейронах задних рогов [10, 11]. На уровне задних рогов спинного мозга осуществляется воротный контроль боли — одно из главных звеньев в формировании финального болевого ощущения, что является частью антиноцицептивной системы [12, 13], связывающей периферические и центральные нервные пути.

Как ноцицептивная, так и антиноцицептивная система имеют многоуровневую организацию. В восприятии, проведении и контроле болевых ощущений принимают участие околопроводное серое вещество ствола мозга, ретикулярная формация, имеющая обширные связи с гипоталамусом, лимбической системой, подкорковыми ганглиями, таламусом, а также соматосенсорная и фронтоорбитальная кора головного мозга. Все эти структуры участвуют в формировании болевого ощущения, а также мотивационно-аффективных, когнитивных и психодинамических процессов, обеспечивающих переживание боли и реализацию ответных реакций на боль [14, 15].

При интенсивном и продолжительном болевом стимуле на фоне повреждения или воспаления нерва либо окружающих тканей могут произойти определенные изменения. Во-первых, окружающие клетки могут изменить количественный и качественный состав воспалительных медиаторов. Во-вторых, деградация нейронов также может повлиять на характер и количество биохимических агентов [16]. Этот процесс, в результате которого происходит уменьшение порога активации болевого рецептора, носит название периферической сенситизации. В этих условиях обычные стимулы могут вызывать болевые ощущения в сенситизированных тканях [12, 17]. Повышенная чувствительность в области воспаленного сустава (первичная гиперестезия) возникает в результате воспаления и является следствием периферической сенситизации А-дельта- и С-афферентных волокон.

В результате хронического воспаления в суставах постоянно повторяющаяся активация первичных афферентных волокон изменяет функциональное состояние и активность центральных

нервных путей. Эти изменения обуславливают усиленный ответ на болевые воздействия не только в области воспаления, но и в окружающих, не поврежденных тканях, что носит название «вторичная гипералгезия»; возникновение боли в ответ на неболевое (чаще тактильное) раздражение — аллодиния, повышенную чувствительность нейронов к повторяющимся стимулам — «wind-up» или суммация боли. Эти явления обусловлены повышенной электрической активностью нейронов задних рогов спинного мозга, к которой приводит изменение спинальной и супраспинальной возбудимости, а именно центральная сенситизация (ЦС) [18].

Таким образом, патофизиологические звенья, поддерживающие боль в хроническом состоянии, имеют сложную и многоуровневую организацию, в которой участвуют как периферические (активация периферических ноцицепторов в результате воспаления), так и центральные механизмы. ЦС ноцицептивных спинальных и супраспинальных нейронов поддерживает боль в хроническом состоянии, может обуславливать ее независимость от периферических ноцицептивных стимулов, а также модулировать периферические ноцицепторы.

Описывая свои болевые ощущения, пациенты, страдающие ревматическими заболеваниями, нередко используют следующие характеристики боли: жжение, покалывание, ощущение ползания мурашек, онемение и удары током. Впервые на данные клинические характеристики болевых ощущений обратили внимание у пациентов с невропатической болью (НБ): они являются характерными дескрипторами НБ. Однако в последствии оказалось, что не только.

НБ возникает вследствие прямого поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы как на периферическом, так и на центральном уровне, представляя собой комплекс специфических чувствительных нарушений. При НБ сенсорные позитивные и негативные симптомы имеют значительную интенсивность, локализованы в определенной анатомической зоне, определяемой топографией поражения нервной системы. Характерная особенность НБ — резистентность к лечению НПВП; наиболее эффективными являются препараты центрального действия: антиконвульсанты (прегебалин) и антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин). Типичными примерами НБ служат боль при постгерпетической невралгии, диабетической полиневропатии, радикулопатии и др. Анализ клинических характеристик боли и неврологического статуса пациентов — основа диагностики НБ.

Универсальным механизмом, поддерживающим боль как невропатическую, так и ноцицептивную (воспалительную) в хроническом состоянии, является механизм ЦС. Именно доминирование центральных механизмов в патогенезе хронической боли может обусловить появление феноменов, характерных для НБ у ряда пациентов с хронической воспалительной болью, в частности при патологиях суставов. В настоящее время общепринятая терминология для обозначения этого явления отсутствует. Используют следующие термины: «невропатический компонент боли» (НКБ) [19], «невропатические дескрипторы боли» (НДБ), «невропатикоподобные симптомы» [20], «дисфункциональный компонент боли» и др.

Для определения фенотипа боли при таких мышечно-скелетных хронических болевых синдромах, как боль в спине, фибромиалгия, ОА, чаще всего используют опросники НБ [21–23]. Наиболее широко распространенным являются диагностические опросники НБ DN4 и PainDETECT. Они представляют собой перечень определенных характеристик боли, а именно онемение, жжение, покалывание, ползание мурашек, прострелы как ударом тока и др., являющиеся дескрипторами НБ. Кроме того, в опроснике PainDETECT определяется интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), наличие или отсутствие иррадиации боли и вызванные симптомы (аллодиния, гипералгезия, гиперестезия и др.). Полученные результаты тестирования по этим опросникам помогают врачу в дифференциальной диагностике хронического болевого синдрома и оценке результатов лечения.

В настоящее время для выбора метода терапии болевого синдрома наиболее важным является понимание конкретных па-

тогенетических звеньев, лежащих в его основе, — так называемая механизмообусловленная терапия боли.

С учетом сохраняющегося болевого синдрома, несмотря на низкую активность заболевания или ремиссию, а также наличие дескрипторов НБ в описании своих жалоб пациентами с РА, ОА и АС, в настоящее время проводятся исследования, посвященные изучению хронического болевого синдрома и подходов в терапии у больных данной категории. Эти исследования позволяют более точно определить удельный вес различных патогенетических звеньев боли при заболеваниях суставов и открывают новые возможности их терапии.

ОА представляет собой основную причину боли у лиц пожилого возраста [24]. Он также является ведущей среди основных причин хронической боли и составляет 34% случаев, опережая по распространенности боль в спине (15%), последствия травмы и хирургического вмешательства (15%); иные поражения суставов 8% и др. [4]. Исследования показывают, что рентгенологическая стадия ОА плохо коррелирует с выраженностью болевого синдрома и нетрудоспособностью [25, 26]. Эти наблюдения позволяют предполагать, что в формировании боли, помимо выраженности патологического процесса в области пораженного сустава, участвуют другие факторы: возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социально-экономический статус, продолжительность заболевания, социальная поддержка, психологические особенности, состояние ментального здоровья [27]. Недавно проведенные нейробиологические исследования позволяют предположить, что в формировании боли при ОА могут также участвовать нейрогенные механизмы, связанные с нейропластическими изменениями в центральной нервной системе [28]. В исследовании 20 больных с ОА при помощи функциональной нейровизуализации продемонстрировано участие ствола головного мозга, проявляющееся увеличением реакции на механический стимул, действующей на область вторичной гипералгезии (усиление болевых ощущений в нормальном, не поврежденном участке кожи, вокруг пораженного сустава). При этом функциональная магнитно-резонансная томография помогла продемонстрировать механизм формирования нисходящего влияния на нейроны спинного мозга и определить области головного мозга, участвующие в этом процессе. Данное исследование является практически единственным, продемонстрировавшим супраспинальные механизмы, которые лежат в основе возникновения областей с отдаленной болью и изменением поверхностной чувствительности у пациентов с ОА.

По данным различных зарубежных авторов, невропатические характеристики выявляются у 20–34% пациентов с АО коленных суставов [29, 30]. Причем наличие НДБ ассоциировано с тяжестью ОА, большим числом болезненных суставов, симптомами депрессии и болевой катастрофизацией [31].

В работе Е.Ф. Туровской и соавт. [32] приблизительно у 40% пациентов с ОА коленных суставов ЦС играла ведущее значение и клинически представлена наличием большого числа НДБ, выявленных с помощью невропатического опросника DN4, и вторичной гипералгезией. Повышенная чувствительность к уколу иглой распространялась на области, отдаленные от пораженного коленного сустава: бедро и голень и коррелировала с представленностью НДБ. Причем выраженность ЦС при ОА коленных суставов соответствовала снижению функциональной активности по тесту WOMAC и не зависела от степени и характера изменений в суставе; следовательно, у ряда больных в формировании болевого синдрома ведущую роль имели центральные механизмы боли [32].

Помимо ЦС, как причины появления невропатических сенсорных феноменов при ОА, также обсуждается возможное поражение малых чувствительных волокон внутри пораженного сустава. У пациентов, страдающих ОА, происходит образование новых кровеносных сосудов, произрастающих из субхондральной кости в суставной хрящ и мениск коленного сустава [33–35]. Вслед за сосудами прорастают немиелинизированные С-волокна и симпатические нервы, [36] вдоль этих измененных нервных волокон может возникать эктопическая активность и приводить к появлению боли [37]. На моделях животных показано, что нервные волокна, реиннервирующие поврежденные ткани при ОА,

имеют ту же анатомо-функциональную структуру, что и поврежденный нерв и, по-видимому, этим объясняется появление невропатических дескрипторов [38].

РА — второе по распространенности после ОА ревматологическое заболевание. Распространенность РА в России, по данным эпидемиологического исследования, составляет 0,61% (610 больных на 100 тыс. населения) [39].

В 2015 г. M. Sanne и соавт. [40] опубликовали данные работы, посвященной исследованию невропатических особенностей болевого синдрома у пациентов с РА. В исследовании приняли участие 159 пациентов с достоверным РА. На момент исследования в стадии низкой активности заболевания или ремиссии находились 82,3%. Все пациенты обследованы по единому плану: диагностический опросник НБ Pain DETECT, опросник качества жизни SF-36, оценка эмоционально-аффективных нарушений с помощью опросника HADS, а также активность заболевания, которая оценивалась индексом DAS28.

Несмотря на относительно низкую активность болезни 70 (44%) пациентов обращали внимание на клинически значимые болевые ощущения в течение последних 4 нед (средний балл боли  $\geq 4$  по 10-балльной ВАШ). По данным опросника pain DETECT, 17% набрали от 19–38 баллов, что свидетельствует о наличии у них НБ, у 21,4% обследуемых выявили неопределенную НБ (что не отрицает ее наличие). Чаще всего в описании своих болевых ощущений использовались следующие дескрипторы НБ: прострелы электрическим током (34,6%), усиление боль при легком надавливании (45,3%), жжение (23,9%) и покалывание (24,5%), онемение (24,5%). Иррадиации боли была характерна для 36,5% больных. У пациентов с НКБ достоверно выше были оценки по опросникам HADS, SF-36. Это позволило констатировать, что НБ ассоциирована с худшим качеством жизни и тревожно-эмоциональным состоянием.

Исследование M. Sanne и соавт. [19], подтвердило данные, полученные нами в работе [41]: 78 (43%) больных РА испытывали НБ по опроснику DN4, которая наиболее характерна, пациентов с более высокими показателями тревоги/депрессии, низким качеством жизни и большей длительностью заболевания, однако корреляций с активностью заболевания не обнаружено. Скрининговое обследование пациентов по опроснику Pain DETECT выявило у 20,4% высоковероятную НБ, у 40,7% — неопределенную (не отрицающую ее наличие) и у 38,8% — маловероятную. Нами установлены следующие наиболее часто выявляемые дескрипторы НБ: онемение (92,2%), покалывание (87,1%), ползание мурашек (69,2%).

Для пациентов с РА в отличие от больных ОА и АС характерно поражение периферической нервной системы [42] в результате ишемии, васкулита, компрессии нервов при деформации суставов и аутоиммунное поражение. В целом, по данным литературы, частота выявления неврологических нарушений у больных РА имеет большой разброс от 0,5 до 85% и представлены они полиневропатией (сенсорной, моторной или сенсомоторной), шейной миелопатией, множественными мононевропатиями или туннельными синдромами [43–45]. В нашем исследовании полиневропатия (преимущественно дистальная сенсомоторная) выявлена у 55%, туннельные синдромы — у 14%, мононевропатия — у 19%, сочетание туннельных синдромов и полиневропатии — у 4%, шейная миелопатия — у 4% пациентов, у 4% больных РА неврологическая симптоматика отсутствовала.

Таким образом, НКБ при РА имеет сложные механизмы и обусловлен многоуровневым вовлечением нервной системы.

При АС хроническая боль обусловлена хроническим воспалением позвоночника (спондилит), крестцово-подвздошных суставов (сакроилит), нередко также периферических суставов (артрит) и энтезисов (энтезит), а в ряде случаев глаз (увеит) [46].

В 2010 г. число больных АС в России составило 39,8 тыс. [47]. Распространенность АС зависит в основном от генетического носительства маркера HLA-B27, заболевание возникает чаще в молодом и подростковом возрасте (дебют до 40 лет), мужчины болеют в 5 раз чаще, чем женщины. Боль локализуется преимущественно в спине в области крестцово-подвздошного сочленения. По мере развития активности воспалительного процесса возникает тугоподвижность в позвоночнике, снижаются объем актив-

ных и пассивных движений, возникает его деформация (на фоне болевого синдрома), которая приводит к инвалидности у пациента работоспособного возраста.

Для пациентов с АС нехарактерно поражение соматосенсорной нервной системы, как и у больных ОА, однако больные АС также используют дескрипторы НБ в описании своих жалоб.

К сожалению, в настоящее время по данной теме почти не встречается опубликованных работ. Нами обследованы 70 пациентов с АС по диагностическим опросникам DN4 и pain DETECT. По опроснику DN4 НБ выявлена у 10% пациентов, по pain DETECT в 100% определялась маловероятная НБ. Следовательно, мы предположили наличие дисфункционального компонента боли у 7 (10%) больных с АС, характеризующегося наличием дескрипторов НБ (покалывание, онемение, болезненное ощущение холода и аллодинии), отсутствием поражения соматосенсорной нервной системы и достоверной корреляции ДКБ с тревогой/депрессией [48].

Таким образом, хронический болевой синдром при заболеваниях суставов может иметь сложный патогенез; наряду с хроническим воспалением важную роль играют центральные механизмы регуляции. ЦС в отдельных случаях может играть ведущую роль, определять особенности болевых ощущений и их интенсивность, что необходимо учитывать при лечении таких пациентов.

Согласно европейским рекомендациям от 2006 г. (EFNS) для лечения боли, обусловленной поражением нервной системы — НБ и/или НКБ, рекомендовано применение препаратов центрального действия — противосудорожных (антиконвульсантов) [49]. Наиболее известным и широко используемым антиконвульсантом для лечения НБ является препарат прегабалин. Он представляет собой дериват  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и является по сути его аналогом. Механизм действия данного препарата направлен на уменьшение выделения нейротрансмиттеров. Прегабалин связывается с добавочной субстанцией альфа-2-дальта потенциалзависимых кальциевых каналов, которая располагается на внеклеточной стороне канала. В результате уменьшается приток внутрь клетки кальция, тем самым тормозится высвобождение главных медиаторов боли — глутамата и субстанции P. Снижение концентрации этих нейротрансмиттеров приводит к замедлению передачи нервного импульса на следующий нейрон, вызывая регресс болевого синдрома.

Исследования по оценке эффективности применения препарата прегабалина при патологии суставов продолжаются, и за последние несколько лет выполнен целый ряд работ. Так, в 2013 г. S. Ohtori и соавт. [50] провели исследование, цель которого — оценка эффективности прегабалина в терапии болевого синдрома. Отобранных 89 пациентов с ОА коленных суставов разделили на 3 группы с использованием следующих схем лечения: 1-я группа с применением прегабалина, 2-я — сочетание прегабалина и мелоксикама, 3-я — мелоксикам. Различия по интенсивности боли по ВАШ и по шкале WOMAC между группами отсутствовали. Оценку эффективности лечения проводили на 1,2 и 4-й неделе терапии. В результате наибольшая эффективность в отношении болевого синдрома отмечена в 1-й и 2-й группах. На основании полученных данных исследователи сделали вывод, что болевой синдром при ОА обусловлен сочетанием ноцицептивного компонента и НКБ и требует комбинированной терапии [50].

В связи с тем что боль не исчезает у 44% пациентов после удаления ее источника, путем адекватно выполненного эндопротезирования сустава, а у 13% продолжает носить интенсивный характер отдельный интерес представляет применение прегаба-

лина в практике хирургов при эндопротезировании коленных суставов. Опубликованы данные нескольких работ по использованию антиконвульсанта прегабалина в качестве противоболевой терапии до хирургического вмешательства и сразу после с целью уменьшения периода послеоперационного восстановления у пациентов, которым показано тотальное эндопротезирование коленного сустава.

В 2007 г. А. Buvanendran [51] показала эффективность применения прегабалина у больных с ОА коленных суставов при тотальном эндопротезировании сустава. 60 пациентов с ОА коленного сустава разделили на 2 группы, в 1-й группе на фоне хирургического лечения в терапии использован прегабалин за сутки до операции и в течение 14 дней после нее, 2-я группа получало плацебо по той же схеме. В результате применение анальгетиков в 1-й группе через 32 ч после операции и в последующие дни применялись значительно реже, а интенсивность боли по ВАШ у этих больных варьировала от 2 до 4 баллов в отличие от группы с плацебо, в которой уровень боли составил 6—7 баллов [51].

Исследования, посвященные эффективности прегабалина у больных с РА, в настоящее время проводятся, однако мы пока не встретили опубликованных данных.

В 2013 г. опубликован клинический случай использования прегабалина для терапии рефрактерного к опиоидам болевого синдрома у пациента с АС [52]. У пациента 72 лет, страдающего АС в течение 42 лет, в последние несколько лет отмечен недостаточный противоболевой эффект на фоне комбинированной терапии различными обезболивающими препаратами (фентанилом, парацетамолом, кодеином и др.). Интенсивность боли перед лечением оценена с помощью болевого опросником Мак-Гилла, а также определен уровень депрессии по шкале Бэка. Получены следующие данные: опросник Мак-Гилла I — 24 балла; II — максимальная боль; III — 2 балла и шкала Бэка — 24 балла. Пациенту назначен прегабалин в дозе 75 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед с последующим увеличением до 75 мг 4 раза в сутки. В течение первых 14 дней на фоне приема антиконвульсанта отмены принимаемые пациентом опиоиды. После выписки из стационара через 6 нед терапии оценки по опроснику боли I составили 10 баллов, II — умеренная боль III — 1 балл, уровень депрессии снизился до 14 баллов.

Суммируя данные указанных исследований, можно сделать вывод, что хронический болевой синдром при ревматических болезнях носит смешанный характер в его патогенезе с различной частотой и по различным механизмам принимает участие нервная система. Смешанная модель формирования хронической боли при суставной патологии, наличие наряду с ноцицептивным (воспалительным) компонентом НКБ, обусловленного ЦС, может объяснить такие феномены, как несоответствие воспалительных и структурных изменений в области сустава, интенсивности боли, наличие отдаленной боли и чувствительных нарушений вне сустава, недостаточную в ряде случаев эффективность противовоспалительной терапии. НКБ может служить теоретическим обоснованием для продолжения исследований по изучению эффективности применения препарата прегабалина у пациентов с патологией суставов. Результаты уже проведенных исследований свидетельствуют о значительной эффективности прегабалина при лечении пациентов с невропатическими болевыми синдромами. Накопленный опыт применения препарата позволил Европейской федерации неврологических обществ рекомендовать прегабалин в качестве препарата первой линии для лечения больных с НБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lee Y, Nassikas N, Clauw D. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):211. doi:https://doi.org/10.1186/ar3306
2. Goldenberg DL, Clauw DJ, Fitzcharles M-A. New concepts in pain research and pain management of the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):319334. doi:https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.04.005

3. Katz WA, Rothenberg R. Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(2):S16S28.  
doi:10.1016/j.eujps.2009.07.006
4. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. 2006;10(4):287-287.  
doi:https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009
5. McWilliams DF, Zhang W, Mansell JS, Kiely PD, Young A, Walsh DA. Predictors of change in bodily pain in early rheumatoid arthritis: an inception cohort study. *Arthritis Care Res*. 2014;64(10):1505-1513.  
doi:https://doi.org/10.1002/acr.21723
6. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Эрлес Ш.Ф., Филатова Е.Г. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):631-635.  
doi:10.14412/1995-4484-2014-631-635
7. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. *Центральные механизмы боли*. Наука; 1976:191.
8. Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P. *Pain*. 1991;47:85-94.  
doi:https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90015-p
9. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли*. М.: Медицина; 2004:144.
10. *Невропатическая боль: клинические наблюдения*. Под редакцией Яхно Н.Н., Алексеева В.В., Подчуфаровой Е.В., Кукушкина М.Л. М.: Издательство РАМН; 2009:6-31.
11. Триумфов А.В. *Топическая диагностика заболеваний нервной системы*. М.: МЕДпресс-информ; 2007:258.
12. Beneditti C. Neuropathy and Biochemistry of antinociception. In: JJ Bonica, V Ventafridda (Eds.) *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol 2. New York, NY: Raven Press; 1979:31-44.
13. Fine PG, Ashburn MA. Functional neuroanatomy and nociception. In: MA Ashburn, LJ Rice (Eds.). *The management of pain*. Churchill Livingstone: New York; 1998:1-16.
14. Adams RD, Victor M. *Principles of Neurology*. 5th ed. NY: Mc Graw-Hill Inc; 1993.
15. Ashburn MA, Rice LJ, eds. *The Management of Pain*. NY: Churchill Livingstone Inc; 1998.
16. Julius D, Babaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203-210.  
doi:https://doi.org/10.1038/35093019
17. Fine PG, Ashburn MA. Functional neuroanatomy and nociception. In: MA Ashburn, LJ Rice (Eds.). *The management of pain*. Churchill Livingstone, New York; 1998:1-16.
18. Данилов А.Б., Давыдов О.С. *Невропатическая боль*. М.: БОР-ГЕС; 2007.
19. Филатова Е.С. *Неврогенный компонент боли у больных ревматоидным артритом*. Дис. канд. мед. наук. Москва; 2012. Ссылка активна на 16.10.2016. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/nevrogennyy-komponent-boli-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom>
20. Ahmed S, Magan T, Vargas M, Harrison A, Sofat N. Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res*. 2014;7:579-88.  
doi: 10.2147/JPR.S69011
21. Gauffin J, Hankama T, Kautiainen H, Hannonen P, Haanpää M. Neuropathic pain and use of painDETECT in patients with fibromyalgia: a cohort study. *BMC Neurol*. 2013;13:21.  
doi: 10.1186/1471-2377-13-21
22. Morso L, Kent PM, Albert HB. Are self-reported pain characteristics, classified using the painDETECT questionnaire, predictive of outcome in people with low back pain and associated leg pain? *Clin J Pain*. 2011;27(6):535-541.  
doi:https://doi.org/10.1097/ajp.0b013e318208c941
23. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1236-1242.  
doi:https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.023
24. Doherty M. Pain in osteoarthritis. In: Giamberardino MA, editor. *Pain; 2002: an updated review: refresher course syllabus*. Seattle: IASP Press; 2002:51-70.
25. Roy D Altman, Steven Abramson, Arnold I Caplan. Management of Osteoarthritis. *Knee Pain: The state of the science*. Medical Education resources. Ins; June, 2006.
26. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*. 2005;365:965-973.  
doi:https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)71086-2
27. Anita YN. Lim and Michael Doherty. What of guidelines for osteoarthritis? *Rheumatic diseases*. 2011;14:136-144.  
doi:https://doi.org/10.1111/j.1756-185x.2011.01609.x
28. Stephen E Gwilym, John R Keltner, Catherine E. Warnaby. Psychophysical and Functional Imaging Evidence Supporting the presence of Central Sensitization in a Cohort of Osteoarthritis Patients. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;61(9):1226-1234.  
doi:https://doi.org/10.1002/art.24837
29. Jacqueline R Hochman, Melissa R French, Sarah L Birmingham. The nerve of Osteoarthritis Pain. *Arthritis care and research*. 2010;62(7):1019-1023.  
doi:https://doi.org/10.1002/acr.20142
30. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011;19:647-654  
doi:https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.03.007
31. Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(4):438-444.  
doi:10.14412/1995-4484-2014-438-444
32. Туровская Е.Ф. *Неврогенные механизмы в патогенезе хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом*. Дис. канд. мед. наук. Москва; 2012. ссылка активна на 16.10.2016. Доступно по <http://www.mma.ru/upload/444413.pdf>
33. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:6390-6398.  
doi:https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.80
34. Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone*. 2012;51:204-211.  
doi:https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.010
35. Ashraf S et al. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:523-529.  
doi:https://doi.org/10.1136/ard.2010.137844
36. Suri S et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1423-1428.  
doi:https://doi.org/10.1136/ard.2006.063354

37. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9:807-819  
doi:[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70143-5)
38. McDougall JJ, Andruski B, Schuelert N, Hallgrímsson B, Matyas JR. Unravelling the relationship between age, nociception and joint destruction in naturally occurring osteoarthritis of Dunkin Hartley guinea pigs. *Pain.* 2009;141:222-324.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.10.013>
39. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Базоркина Д.И., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В., Мясоедова С.Е., Протопопова Р.Н., Черных Т.М. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования). *Терапевтический архив: Научно-практический журнал.* 2010;82(5):9-14.
40. Sanne MW Koop, Peter M ten Klooster, Harald E Vonkeman, Laura M M Steunebrink, Mart A F J van de Laar Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis *Arthritis Res Ther.* 2015;17:237.  
doi: 10.1186/s13075-015-0761-8
41. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Эрдес Ш.Ф., Насонов Е.Л. Неврогенные механизмы хронической суставной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(12):45-49.
42. *Болезни нервной системы. Руководство для врачей.* Под редакцией Яхно Н.Н. М.: Медицина; 2001;Т.2:478.
43. Good AF, Christopher RP, Коепке GH, Bender LF, Tarter M. Peripheral neuropathy associated with rheumatoid arthritis: a clinical and electrodiagnostic study of 70 consecutive rheumatoid arthritis patients. *Ann Intern Med.* 1956;63:87-99.  
doi:<https://doi.org/10.7326/0003-4819-63-1-87>
44. Lanzillo B, Psappone N, Criscil C et al. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1196-1202.  
doi:[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199807\)41:7<1196::aid-art8>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199807)41:7<1196::aid-art8>3.0.co;2-r)
45. Nadkar MY, Agarwal R, Samant RS, Chhugani SS, Idgunji SS, Iyer S, Borges NE. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India.* 2001;49:217-220.
46. Эрдес Ш.Ф., Бадочкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдучкова И.З., Годзенко А.А., Дубиков А.А., Дубинина Т.В., Иванова О.Н., Коротаева Т.В., Лапшина С.А., Несмеянова О.Б., Никишина И.Л., Оттева Э.Н., Раскина Т.А., Ребров А.П., Румянцева О.А., Ситало А.В., Смирнов А.В. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):657-660.  
doi:10.14412/1995-4484-2015-657-660
47. Балабанова Р.М, Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012—2013 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(2):120-124.  
doi:10.14412/1995-4484-2015-120-124
48. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.А., Эрдес Ш.Ф., Филатова Е.Г. Неврогенные механизмы хронического болевого синдрома при ревматических заболеваниях. *Лечение нервных болезней.* 2015;2(17):26-32.
49. Attal N, Cruccu G, Haanpaа M, Hansson P, Jensen T. S, Nurmiikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology.* 2006;13:1153-1169.  
doi:<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x>
50. Ohtori S, Inoue G, Orita S, Takaso M, Eguchi Y, Ochiai N et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med J.* 2013;54(5):1253-1258.  
doi:<https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.5.1253>
51. Buvanendran A. Pregabalin Decreases Pain and Improves Mobility After Knee Replacement. American Society of Anesthesiologists. 15 Oct 2007. Accessed 16.10.2016. <http://www.news-medical.net/news/2007/10/15/31165.aspx>
52. Konstantinos A Kontoangelos, Anastasios V Kouzoupis, Panagiotis P Ferentinos, Ioannis D Xynos, Nikolaos V Sipsas, George N Papadimitriou Pregabalin for Opioid-Refractory Pain in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *Case Rep Psychiatry.* 2013; 2013:912409.  
doi: 10.1155/2013/912409

Поступила 27.10.2016