

Особенности клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с недостаточной эффективностью базисных противовоспалительных препаратов в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации

А.С. Потапова¹, А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Полищук¹, Е.В. Матянова¹, Т.С. Паневин¹,
А.С. Семашко¹, А.О. Бобкова¹, А.Р. Хальметова¹, Е.С. Филатова¹, В.Н. Амирджанова¹,
А.М. Лиля^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Потапова Алена Сергеевна,
dr.aspotapova@gmail.com
Contact: Alena Potapova,
dr.aspotapova@gmail.com

Поступила 18.01.2023
Принята 21.02.2023

Центральная сенситизация (ЦС) — патофизиологический феномен, характеризующийся нейропластическими изменениями ноцицептивных нейронов, снижением болевого порога, гипералгезией и распространенной болью. Наличие ЦС может быть одной из причин недостаточного ответа на патогенетическую терапию ревматоидного артрита (РА).

Цель исследования — оценить особенности клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с неэффективностью противоревматической терапии в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 509 пациентов с диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/ Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., с умеренной или высокой активностью заболевания (оценка по индексу DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка) $\geq 3,2$) и недостаточной эффективностью или переносимостью синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ. Оценка активности РА проводилась по индексу DAS28-СРБ. В нашем исследовании для выявления признаков ЦС не предусматривался осмотр невролога, в связи с чем с этой целью была использована первая часть опросника CSI (Central Sensitisation Inventory), для оценки интенсивности боли — опросник BPI (Brief Pain Inventory), для оценки симптомов невропатической боли (СНБ) — опросник PainDETECT, для оценки тревоги и депрессии — опросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), для оценки усталости — опросник FSS (Fatigue Severity Scale), для оценки признаков фибромиалгии — опросник FIRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool), для оценки функциональных нарушений — опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Результаты. Признаки ЦС (CSI ≥ 40) выявлены у 57,2% обследованных пациентов, медиана CSI составила 42 [32; 53]. Пациенты с признаками ЦС давали худшую оценку состоянию своего здоровья (общая оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале составила в среднем $64,6 \pm 13,5$ и $53,5 \pm 16,8$ мм; $p=0,001$), имели более высокую интенсивность боли по всем шкалам BPI, более продолжительную утреннюю скованность (медиана — 90 [30; 180] и 60 [20; 120] мин; $p=0,001$), большее число болезненных суставов — 8 [5; 12] и 7 [4; 10] ($p=0,005$), худшее функциональное состояние по HAQ ($1,65 \pm 0,7$ и $1,08 \pm 0,5$; $p=0,001$) и более высокие значения DAS28-СРБ ($4,9 \pm 1,0$ и $4,6 \pm 0,9$; $p=0,001$) в сравнении с пациентами без признаков ЦС. Также отмечалась четкая взаимосвязь между ЦС и высокой вероятностью наличия СНБ (PainDETECT > 18) — 34,5% и 10,3% ($p=0,001$), клинически выраженной тревогой и депрессией (HADS > 11) — 29,0% и 5,1% ($p=0,001$) и 26,3% и 4,2% ($p=0,001$), усталостью (FSS) — 96,5% и 70,4% ($p=0,001$), признаками фибромиалгии (FIRST ≥ 5) — 38,4% и 6,1% ($p=0,001$) соответственно.

Заключение. Наличие признаков ЦС при РА существенно влияет на многие симптомы заболевания, ассоциируясь с более высокой интенсивностью боли, утомляемостью, нарушением функции, более высокой частотой СНБ, депрессии и тревоги, а также фибромиалгии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, активность, боль, усталость, центральная сенситизация
Для цитирования: Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Матянова ЕВ, Паневин ТС, Семашко АС, Бобкова АО, Хальметова АР, Филатова ЕС, Амирджанова ВН, Лилля АМ. Особенности клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с недостаточной эффективностью базисных противовоспалительных препаратов в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):214–219.

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN PATIENTS AFTER FAILURE OF CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS THERAPY DEPENDING ON THE SIGNS OF CENTRAL SENSITIZATION

Alena S. Potapova¹, Andrey E. Karateev¹, Elena Yu. Polishchuk¹, Elena V. Matyanova¹, Taras S. Panevin¹, Anna S. Semashko¹, Anastasia O. Bobkova¹, Alsu R. Khalmetova¹, Ekaterina S. Filatova¹, Vera N. Amirjanova¹, Alexander M. Lila^{1,2}

Central sensitization (CS) is a condition characterised by (associated with) neuroplastic changes in nociceptive neurons, sub-threshold afferent input, pain hypersensitivity and development widespread pain. Insufficient response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) can be caused by CS.

Objective — to evaluate the features of clinical manifestations of RA in patients with ineffective antirheumatic therapy, depending on the presence of signs of CS.

Material and methods. The study group included 509 patients diagnosed with RA (according to ACR/EULAR classification criteria, 2010) with moderate or high disease activity (DAS28-CRP $\geq$ 3.2) and ineffectiveness or intolerance of conventional synthetic DMARDs, biological DMARDs and JAK inhibitors. Disease activity in patient with RA was assessed by DAS28-CRP. Our study did not include an examination by a neurologist to detect signs of CS, so the Central Sensitization Inventory (CSI) (part one) was used. The BPI questionnaire was used for assessing clinical pain intensity. The PainDETECT, FSS, FIRST, HAQ questionnaires were used for screening neuropathic pain symptoms (NPS), fatigue, fibromyalgia signs and functional impairment, respectively. The HADS questionnaire was recommended for early diagnosis anxiety and depression disorders.

Results. Signs of CS (CSI $\geq$ 40), with a median of 42 [32; 53], were found in 57.2% of the examined patient. Patients with signs of CS were established to have poorer health measure (PGA — 64.6 $\pm$ 13.5 and 53.5 $\pm$ 16.8; $p=0.001$), higher pain intensity in all BPI scales, longer morning stiffness — 90 [30; 180] and 60 [20; 120] minutes ($p=0.001$), more painful joints — 8 [5; 12] and 7 [4; 10] ($p=0.005$), worse functional status in HAQ (1.65 $\pm$ 0.7 and 1.08 $\pm$ 0.5; $p=0.001$) and higher disease activity in DAS28-CRP (4.9 $\pm$ 1.0 and 4.6 $\pm$ 0.9; $p=0.001$) compared to patients without signs of CS. There was also direct correlation between CS and a high frequency of having an NPS (PainDETECT $\geq$ 18) — 34.5% and 10.3% ($p=0.001$), significant anxiety and depression (HADS $\geq$ 11) — 29.0% and 5.1% ($p=0.001$) and 26.3% and 4.2% ($p=0.001$) respectively, fatigue (FSS) — 96.5% and 70.4% ($p=0.001$), signs of fibromyalgia (FIRST $\geq$ 5) — 38.4% and 6.1% ($p=0.001$).

Conclusion. The presence of signs of CS in patient with RA significantly enhance many symptoms of disease, being associated with higher pain intensity, fatigue, impaired function, higher incidence of NPS, depression and anxiety, and fibromyalgia.

Key words: rheumatoid arthritis, disease activity, pain, fatigue, central sensitization

For citation: Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, Matyanova EV, Panevin TS, Semashko AS, Bobkova AO, Khalmetova AR, Filatova ES, Amirjanova VN, Lila AM. Features of clinical manifestations of rheumatoid arthritis in patients after failure of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs therapy depending on the signs of central sensitization. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):214–219 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-214-219

Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям, основной целью терапии ревматоидного артрита (РА) является достижение ремиссии или низкой активности (НА) заболевания [1].

В последнее время в клиническую практику вошло большое количество новых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназы (JAK, Janus kinase), которые способны активно подавлять воспаление, сдерживать прогрессирование заболевания и улучшать качество жизни пациентов [2, 3]. Однако несмотря на самое современное лечение, остаются больные, у которых не удается достичь хорошего терапевтического результата. Это подтверждает обзор J.S. Smolen и соавт. [4], оценивших данные 24 рандомизированных клинических исследования (РКИ), в ходе которых сравнивалась эффективность монотерапии метотрексатом и его комбинации с ГИБП или ингибиторами JAK. Было показано, что хороший ответ на терапию (70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)) был достигнут лишь у 10–47% пациентов.

Одной из ведущих причин, определяющих недостаточный ответ на традиционные синтетические БПВП (сБПВП), ГИБП и ингибиторы JAK при РА, является высокая общая оценка состояния здоровья больным (ООСЗ). Важно отметить, что субъективные параметры оценки основных проявлений РА в значительной степени подвержены влиянию факторов, которые определяются дисфункцией ноцицептивной системы и психоэмоциональным состоянием пациентов, в т. ч. феноменом центральной сенситизации (ЦС) [5–8].

В последние годы активно обсуждается вклад фибромиалгии и ЦС в формирование труднолечимого (D2T, difficult to treat) РА [7, 9]. ЦС — синдром, связанный с нейропластическими изменениями ноцицептивной системы, возникающими на фоне длительной болевой афферентации и системного иммунного воспаления [10–12]. ЦС нередко выявляется при ревматических заболеваниях (РЗ) и характеризуется значительным снижением болевого порога, гипералгезией, развитием синдрома распространенной боли и фибромиалгии. ЦС существенно отягощает течение РА и способствует сохранению ряда симптомов — боли, утомляемости и нарушения функции даже при НА и ремиссии заболевания [13–16]. Наличие ЦС определяет несоответствие между объективными проявлениями РА и их субъективной оценкой пациентом, что может вести к ошибкам в оценке активности заболевания и неоправданным изменениям базисной терапии.

Хотя данная проблема активно обсуждается в российской и международной медицинской печати, собственных российских исследований влияния ЦС на основные клинические проявления РА немного.

Цель исследования — оценить особенности клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с неэффективностью противоревматической терапии в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации.

Материал и методы

В исследование включено 509 пациентов с достоверным диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций

(ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., с умеренной или высокой активностью заболевания (оценка по индексу DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка) $\geq 3,2$) на фоне недостаточной эффективности или непереносимости сБПВП, ГИБП или ингибиторов JAK, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2021–2022 гг. Клиническая характеристика исследуемой группы приведена в таблице 1. Большинство больных (83,1%) составили женщины; средний возраст $51,0 \pm 14,1$ года; медиана длительности болезни – 9 [5; 16] лет. Ранее все пациенты получали сБПВП, чаще – метотрексат (69%), реже – сульфасалазин (17,1%), гидроксихлорохин (9,4%) и лефлуномид (4,5%). ГИБП и ингибиторы JAK ранее получали 74,3% пациентов. На момент включения в исследование, 82,3% больных принимали сБПВП, 70,1% – ГИБП, 6,8% – ингибиторы JAK, 53,4% – глюкокортикоиды (ГК; табл. 2); все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В настоящей работе для выявления признаков ЦС не предусматривался осмотр невролога, поэтому с этой целью был использован опросник CSI (Central Sensitization Inventory) (первая часть), для оценки интенсивности боли – опросник BPI (Brief Pain Inventory), для оценки симптомов невропатической боли (СНБ) – опросник PainDETECT, для оценки тревоги и депрессии – опросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), для оценки усталости – опросник FSS (Fatigue Severity Scale), для оценки признаков фибромиалгии – опросник FIRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool), для оценки функциональных нарушений – опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы (n=509)

Параметры	Значение
Пол: женщины/мужчины, n (%)	423 (83,1)/86 (16,9)
Возраст (лет), M $\pm$ б	51,0 $\pm$ 14,1
Длительность болезни (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 16]
ИМТ (кг/м ²), M $\pm$ б	26,0 $\pm$ 5,4
Серопозитивность по РФ, n (%)	394 (77,4)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	352 (69,2)
Клиническая стадия, n (%)	
Ранняя	10 (2,0)
Развернутая	330 (64,8)
Поздняя	169 (33,2)
Рентгенологическая стадия, n (%)	
1-я стадия	20 (3,9)
2-я стадия	265 (52,1)
3-я стадия	121 (23,8)
4-я стадия	103 (20,2)
DAS28-СРБ; M $\pm$ б	4,8 $\pm$ 1,0
Внесуставные проявления, n (%)	224 (44,0)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка

Таблица 2. Терапия ревматоидного артрита на момент включения в исследование, n (%)

Параметры	Значение
сБПВП	419 (82,3)
Метотрексат	172 (33,8)
Лефлуномид	116 (22,8)
Гидроксихлорохин	32 (6,3)
Сульфасалазин	32 (6,3)
Комбинированная терапия	67 (13,1)
Глюкокортикоиды	
«Per os»	272 (53,4)
Внутривенно капельно	62 (12,2)
Внутрисуставно	73 (14,3)
ГИБП	357 (70,1)
Анти-В-клеточные препараты	188 (36,9)
Ингибиторы ФНО- α	103 (20,3)
Блокаторы ИЛ-6	20 (3,9)
Ингибиторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов	12 (2,4)
Ингибиторы Янус-киназ	34 (6,8)

Примечание: сБПВП – традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ-6 – интерлейкин 6

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием стандартного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (M $\pm$ б), при отсутствии нормального распределения в группах – как медиана с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов использовали χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение настоящего исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол от 23.12.2021).

Результаты

В целом по группе признаки ЦС (CSI ≥ 40), выявлены у 57,2% пациентов, медиана CSI составила 42 [32; 53]. Высокая вероятность наличия СНБ (PainDETECT >18 баллов) была отмечена у 24,0% пациентов, неопределенный результат (PainDETECT=13–18 баллов) – у 26,1%. Большое число пациентов испытывали тревогу и депрессию. Так, субклинически выраженная тревога (8–10 баллов) отмечалась у 26% больных, клинически выраженная (≥ 11 баллов) – у 18,8%, субклинически выраженная депрессия (8–10 баллов) – у 19,9%, клинически выраженная (≥ 11 баллов) – у 16,9%. Подавляющее большинство

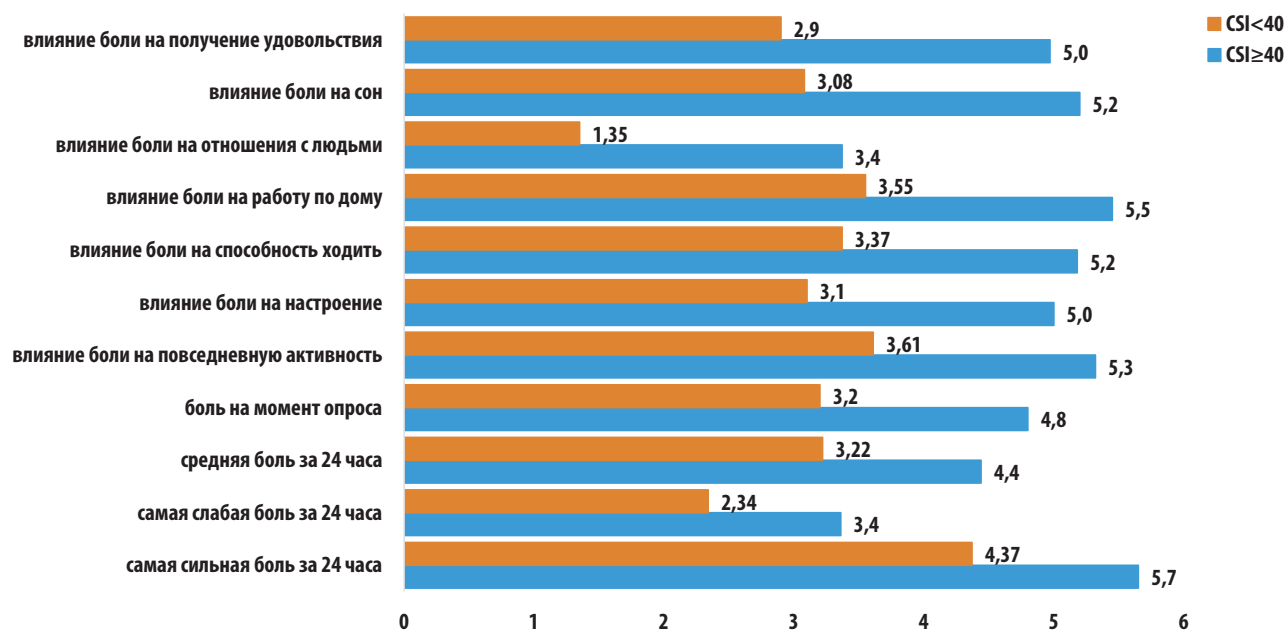


Рис. 1. Влияние центральной сенситизации на различные аспекты боли по опроснику BPI: для всех категорий $p < 0,001$: CSI – Central Sensitisation Inventory

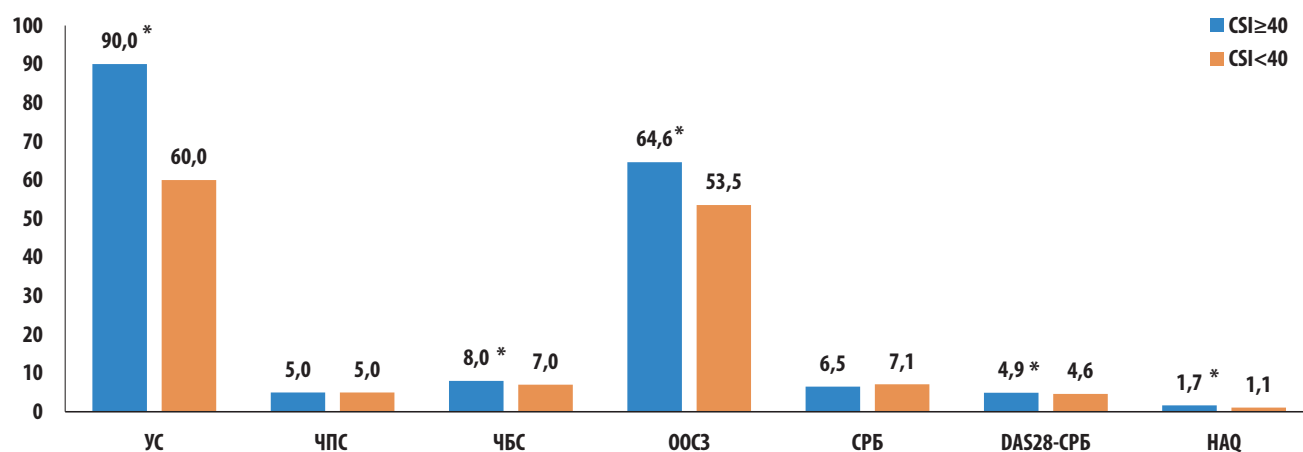


Рис. 2. Сравнение ряда клинических параметров пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от наличия или отсутствия феномена центральной сенситизации: УС – утренняя скованность (мин); ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; ООСЗ – общая оценка состояния здоровья пациентом (по визуальной аналоговой шкале, мм); СРБ – С-реактивный белок (мг/мл); DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка; HAQ – Health Assessment Questionnaire; * – $p < 0,05$

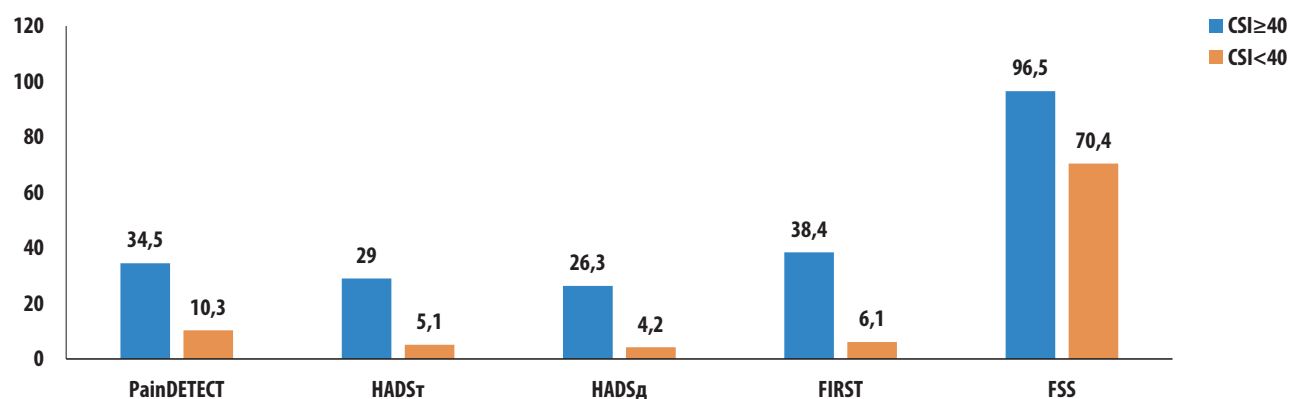


Рис. 3. Сравнение частоты высоко вероятных симптомов невропатической боли, клинически значимой тревоги и депрессии, фибромиалгии и усталости в зависимости от наличия или отсутствия центральной сенситизации: HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; т – тревога; д – депрессия; FIRST – Fibromyalgia Rapid Screening Tool; FSS – Fatigue Severity Scale; для всех категорий $p < 0,001$

пациентов (85,4%) сообщили о чувстве усталости ($FSS \geq 27$). Признаки фибромиалгии ($FIRST \geq 5$) выявлены в 24,7% случаев.

Нами был проведен анализ отдельных клинических параметров и стандартных индексов активности болезни, тревоги и депрессии, а также СНБ в зависимости от наличия или отсутствия признаков ЦС. Обнаружено, что пациенты с такими нарушениями в сравнении с больными без явлений ЦС давали худшую оценку состоянию своего здоровья (ООСЗ составляла в среднем $64,6 \pm 13,5$ и $53,5 \pm 16,8$ мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); $p=0,001$), имели более высокую интенсивность боли по всем шкалам ВРП (рис. 1), более продолжительную утреннюю скованность — 90 [30; 180] и 60 [20; 120] мин ($p=0,001$), большее число болезненных суставов — 8 [5; 12] и 7 [4; 10] ($p=0,005$), худшее функциональное состояние по НАQ — $1,65 \pm 0,7$ и $1,08 \pm 0,5$ ($p=0,001$) и более высокие значения DAS28-СРБ — $4,9 \pm 1,0$ и $4,6 \pm 0,9$ ($p=0,001$) соответственно (рис. 2).

Также отмечалась четкая взаимосвязь между ЦС и высокой вероятностью наличия СНБ ($Pain\ DETECT > 18$) — 34,5% и 10,3% ($p=0,001$), клинически выраженной тревогой и депрессией ($HADS > 11$) — 29,0% и 5,1% ($p=0,001$), 26,3% и 4,2% ($p=0,001$), усталостью (FSS) — 96,5% и 70,4% ($p=0,001$), признаками фибромиалгии ($FIRST \geq 5$) — 38,4% и 6,1% ($p=0,001$) соответственно (рис. 3).

Обсуждение

Согласно полученным данным, признаки ЦС были отмечены более чем у половины обследованных пациентов с РА. Это более высокая частота, чем в работах зарубежных коллег. Так, K. Noda и соавт. [17], наблюдавшие 240 пациентов с низкой и умеренной активностью РА (среднее значение DAS28-СРБ — $2,39 \pm 1,7$) признаки высоко вероятной ЦС с помощью опросника CSI обнаружили всего у 7,5% больных. При этом наличие ЦС ассоциировалось с более высокими значениями ООСЗ ($p < 0,001$). G. Adami и соавт. [18] при обследовании 72 пациентов с РА выявили ЦС у 29% из них, а бинарная логистическая регрессия показала линейную связь между наличием функциональных ограничений (по индексу НАQ) и ЦС.

Имеющееся различие между частотой ЦС в настоящей работе и зарубежных исследованиях, вероятнее всего, связано с особенностью нашей выборки. Так, в настоящее исследование включались пациенты с достаточно большой длительностью заболевания (в среднем около 9 лет), поступившие в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с обострением РА, возникшим в связи с неэффективностью или непереносимостью предшествующей терапии сБПВП и ГИБП.

С другой стороны, полученные нами данные соответствуют результатам недавно опубликованного российского открытого наблюдательного исследования ($n=88$), в котором изучалась взаимосвязь между ранним клиническим ответом на ингибитор JAK тофацитиниб и снижением активности РА. Была проведена оценка интенсивности боли, наличия СНБ и ЦС, которая показала, что все пациенты

на момент включения в исследование испытывали умеренную или сильную боль (≥ 4 см по ВАШ), у 15,9% определялась высокая вероятность наличия СНБ ($Pain\ DETECT > 18$), и у 51,1% выявлены признаки ЦС ($CSI \geq 40$) [19].

Следует отметить, что при неврологическом обследовании признаки ЦС наблюдаются у большей части пациентов с РА. Это подтверждает недавно опубликованный обзор А.Р. Trouvin и соавт. [20], оценивших выявление таких признаков ЦС, как снижение болевого порога на давление, изменение временной суммации и условной модуляции боли в 27 исследованиях при воспалительных РЗ ($n=1875$).

В нашей работе была выявлена четкая взаимосвязь между ЦС и СНБ: высокая вероятность наличия СНБ наблюдалась у 34,5% пациентов, имеющих признаки ЦС ($CSI \geq 40$). Стоит отметить, что выявление СНБ (в частности, с помощью опросника PainDETECT) ранее нередко применялось в качестве метода определения ЦС при РЗ. Так, S. Riefbjerg-Madsen и соавт. [21] оценивали наличие СНБ с использованием опросника PainDETECT у 7054 больных РА, ПсА и СпА. Признаки невропатической боли (вероятные — 13–18 баллов, определенные ≥ 18 баллов по PainDETECT) были отмечены у 24% и 20%, 27% и 28%, 24% и 21% из них соответственно. Как видно из этого исследования, каждый пятый больной РА имел косвенные признаки, позволяющие говорить о наличии ЦС.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при РА наличие ЦС ассоциировалось с более высокой интенсивностью боли (все параметры ВРП), тревогой и депрессией, усталостью и худшим функциональным состоянием. Эти проявления могут вносить существенный вклад в ООСЗ. Данный аспект представляется очень важным, поскольку негативная субъективная оценка своего состояния пациентом существенно влияет на результат определения эффективности противоревматической терапии. Поэтому фармакологический и психотерапевтический контроль ЦС и фибромиалгии относится к перспективным направлениям предупреждения развития труднолечимого РА [7, 9].

Результаты нашего исследования подтверждают необходимость тщательного обследования пациентов с неэффективностью терапии БПВП и ГИБП на предмет наличия признаков ЦС, тревоги и депрессии, так как они способны повлиять на значения стандартных индексов активности, которые используются для оценки эффекта проводимой терапии.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-008 (номер государственного задания 1021051503137-7).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология: Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology: Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.).]
- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(5):276–289. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4: 18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Ferreira RJO, Duarte C, Ndosi M, de Wit M, Gossec L, da Silva JAP. Suppressing inflammation in rheumatoid arthritis: Does patient global assessment blur the target? A practice-based call for a paradigm change. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):369–378. doi: 10.1002/acr.23284
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):4–7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4–7 (In Russ.).] doi: 10.26442/00403660.2019.05.000259
- Roodenrys NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001512. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001512
- Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ, Лиля АМ. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? *Современная ревматология*. 2021;15(5):7–11. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, Zotkin EG, Lila AM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7–11. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11]
- Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;keac671. doi: 10.1093/rheumatology/keac671
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):197–209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: Pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):197–209 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
- Saitou M, Noda K, Matsushita T, Ukichi T, Kurosaka D. Central sensitization features are associated with neuropathic pain-like symptoms in patients with longstanding rheumatoid arthritis: A cross-sectional study using the central sensitization inventory. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):980–987. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/msy022
- Филатова ЕС, Лиля АМ. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. *Современная ревматология*. 2021;15(2):43–49. [Filatova ES, Lila AM. Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):43–49 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(Suppl 3):2–15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030
- Mathias K, Amarnani A, Pal N, Karri J, Arkfeld D, Hagedorn JM, et al. Chronic pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0
- Филатова ЕС. Роль центральной сенситизации в формировании и поддержании хронической боли у пациентов с заболеваниями суставов. *Терапия*. 2021;1(43):90–96. [Filatova ES. The role of central sensitization in the formation and maintenance of chronic pain in patients with joint diseases. *Therapy*. 2021;1(43):90–96 (In Russ.).] doi: 10.18565/therapy.2021.1.90-96
- Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain mechanism in rheumatoid arthritis: From cytokines to central sensitization. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:2076328. doi: 10.1155/2020/2076328
- Noda K, Saitou M, Matsushita T, Ukichi T, Kurosaka D. How do central sensitization features affect symptoms among patients with rheumatoid arthritis? Analysis of pain descriptors and the effect of central sensitivity syndrome on patient and evaluator global assessments. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(11): 2119–2124. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/nyxvyu
- Adami G, Gerrata E, Atzeni F, Benini C, Vantaggiato E, Rotta D, et al. Is central sensitization an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory arthritides? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21993252. doi: 10.1177/1759720X21993252
- Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Лиля АМ, Мазуров ВИ, и др. Оценка эффективности тофацинитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):394–400. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirjanova VN, Filatova ES, Lila AM, Mazurov VI, et al. Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice: The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):394–400 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-394-400
- Trouvin AP, Attal N, Perrot S. Assessing central sensitization with quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *Joint Bone Spine*. 2022;89(5):105399. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105399
- Rifbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, Hetland ML, Bliddal H, Kristensen LE, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014

Потапова АС ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Каратеев АЕ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Полищук ЕЮ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Матянова ЕВ ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Паневин ТС ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Семашко АС ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>

Бобкова АО ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

Хальметова АР ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0447-4110>

Филатова ЕС ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Амирджанова ВН ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Лиля АМ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>