

# Центральная сенситизация снижает удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом. Данные проспективного исследования

А.С. Потапова<sup>1</sup>, А.Е. Каратеев<sup>1</sup>, Е.Ю. Полищук<sup>1</sup>, П.А. Шолкина<sup>1</sup>, Е.С. Филатова<sup>1</sup>, В.Н. Амирджанова<sup>1</sup>, А.М. Лиля<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Russian 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@mail.ru](mailto:dr.aspotapova@mail.ru)  
**Contacts:** Alena Potapova,  
[dr.aspotapova@mail.ru](mailto:dr.aspotapova@mail.ru)

**Поступила** 12.02.2024  
**Принята** 17.09.2024

Центральная сенситизация (ЦС) — патофизиологический феномен, играющий принципиальную роль в развитии хронической боли и фибромиалгии. Наличие ЦС может существенно ухудшать состояние больных ревматоидным артритом (РА) и снижать ответ на противоревматическую терапию.

**Цель** исследования — оценить влияние центральной сенситизации на удовлетворенность своим состоянием у пациентов с ревматоидным артритом.

**Материал и методы.** Исследуемую группу составил 521 пациент, наблюдавшийся в клинике ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в 2021–2022 гг. с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Европейского альянса ревматологических ассоциаций / Американской коллегии ревматологов (ACR/EULAR, American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. В этой группе было 82,3% женщин; средний возраст составлял 52,0±14,3 года; отмечалась умеренная или высокая активность заболевания (оценка по DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка) — в среднем 4,7±1,0). В ходе госпитализации всем пациентам проводилась коррекция индивидуальной терапевтической схемы. На момент выписки терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и ингибиторами янус-киназы (иЯК) была продолжена, назначена или изменена у 364 (69,8%) пациентов. Наличие ЦС определялось по опросникам CSI (Central Sensitisation Inventory) и PainDETECT. Удовлетворенность своим состоянием оценивалась в ходе телефонного опроса по индексу PASS (Patient Acceptable Symptom State) через 6 мес. после выписки из стационара.

**Результаты.** Признаки ЦС по опроснику CSI (≥40 баллов) были отмечены у 56,0%, по опроснику PainDETECT (>18 баллов) — у 22,5% пациентов. Телефонный опрос через 6 мес. удалось провести у 473 (90,8%) пациентов. Приемлемым свое состояние (PASS «+») считали 52,0% опрошенных. PASS «+» статистически значимо чаще отмечался у пациентов, получавших ГИБП или иЯК, в сравнении с получавшими только синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП): 65,0% и 33,6% соответственно ( $p<0,001$ ). Индекс PASS «+» был отмечен у 41,7% пациентов с признаками ЦС и у 65,0% без признаков ЦС по CSI ( $p<0,001$ ), у 40,6% с признаками ЦС и у 55,6% без признаков ЦС по PainDETECT ( $p<0,001$ ). Статистически значимо более низкая частота PASS «+» наблюдалась у пациентов с ЦС как на фоне приема ГИБП или иЯК, так и на фоне приема только сБПВП.

**Заключение.** ЦС снижает удовлетворенность пациентов с РА своим состоянием на фоне активной противоревматической терапии, включая ГИБП или иЯК.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, удовлетворенность, PASS, центральная сенситизация, CSI, PainDETECT, ГИБП, ингибиторы ЯК, БПВП

**Для цитирования:** Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Шолкина ПА, Филатова ЕС, Амирджанова ВН, Лиля АМ. Центральная сенситизация снижает удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом. Данные проспективного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):535–541.

## CENTRAL SENSITIZATION REDUCES THE SATISFACTION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. THE DATA OF PROSPECTIVE STUDY

Alena S. Potapova<sup>1</sup>, Andrey E. Karateev<sup>1</sup>, Elena Yu. Polishchuk<sup>1</sup>, Ekaterina S. Filatova<sup>1</sup>, Polina A. Sholkina<sup>1</sup>, Vera N. Amirjanova<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,2</sup>

Central sensitization (CS) is a pathophysiological phenomenon that plays a fundamental role in the development of chronic pain and fibromyalgia. The presence of CS can significantly worsen the condition of patients with rheumatoid arthritis (RA) and reduce the response to antirheumatic therapy.

**The aim** of the study — to evaluate the effect of central sensitization on satisfaction in patients with rheumatoid arthritis.

**Material and methods.** The study group consisted of 521 patients with a reliable diagnosis of RA (ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 criteria), 82.3% of women, 52.0±14.3 years old, with moderate and high disease activity (DAS28-CRP (Disease Activity Score with C-reactive protein) — 4.7±1.0), observed at the clinic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2021–2022. During hospitalization, all patients underwent correction of the individual therapeutic regimen. At the time of discharge, therapy with genetically engineered biologic DMARDs or Janus kinase inhibitors (JAKi) was continued, induced or modified in 364 patients (69.8%). The presence of a CS was determined by the CSI (Central Sensitisation Inventory) and painDETECT questionnaires. Satisfaction with their condition was assessed during a telephone survey using the PASS index (patient acceptable symptom state) 6 months after discharge from the hospital.

**Results.** Signs of CS according to the CSI questionnaire (≥40 points) were noted in 56.0%, according to the pain-DETECT questionnaire (>18 points) — in 22.5% of patients. A telephone survey was conducted after 6 months in 473 patients (90.8%). 52.0% of respondents considered their condition acceptable (PASS “+”). PASS “+” was significantly more common in patients receiving biologic DMARDs or JAKi, compared with those receiving only

synthetic (s) DMARDs: 65.0% and 33.6% ( $p < 0.001$ ). In patients with signs of CS according to CSI, the PASS index “+” was noted in 41.7%, without signs of CS in 65.0% ( $p < 0.001$ ), with signs of CS according to painDETECT, the PASS index “+” was noted in 40.6%, without signs of CS in 55.6% ( $p < 0.001$ ). A significantly lower frequency of PASS “+” was observed in patients with CS both on the background of taking biologic DMARDs or JAKi, and on the background of taking only sDMARDs.

**Conclusion.** CS reduces satisfaction of patients with RA against the background of active therapy, including biologic DMARDs or JAKi.

**Key words:** rheumatoid arthritis, satisfaction, PASS, central sensitization, CSI, painDETECT, biologic DMARDs, JAK inhibitors, DMARDs

**For citation:** Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, Sholkina PA, Amirjanova VN, Lila AM. Central sensitization reduces the satisfaction of patients with rheumatoid arthritis. The data of prospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):535–541 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-535-541

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное аутоиммунное воспалительное заболевание костно-мышечной системы, которое характеризуется деструктивным полиартритом, хронической болью, прогрессирующим нарушением функции и рядом угрожающих жизни системных проявлений. Патогенетическая терапия РА направлена на подавление иммунного воспаления и включает использование синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) — прежде всего, метотрексата и лефлуномида, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов янус-киназы (иJAK). В соответствии с общепризнанной концепцией лечения до достижения цели (T2T, Treat-to-Target), терапия должна быть направлена на максимально полное устранение основных проявлений болезни, что позволяет достичь ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) [1–3].

Однако применение классических комбинаций сБПВП с ГИБП или сБПВП с иJAK не всегда приводит к терапевтическому успеху. Хороший ответ на терапию отмечается примерно у 50% больных; при этом у многих пациентов сохраняются те или иные жалобы, что существенно снижает качество жизни. В ряде случаев (от 10 до 20%) ремиссии/НВА не удается достичь даже при многократных изменениях терапевтической программы, в т. ч. ряда последовательных переключений ГИБП с разным механизмом действия и иJAK, что позволяет говорить о проблеме трудного для лечения (D2T, Difficult-to-Treat) РА [4–6].

Поиск причин, снижающих эффективность патогенетической терапии РА рассматривается в последние годы как одна из центральных задач современной ревматологии. К основным факторам, определяющим недостаточный ответ на терапию, относят особенности аутоиммунного процесса, выраженные структурные и функциональные изменения, а также искаженное восприятие симптомов болезни, связанное с нейропластическими процессами и психоэмоциональными нарушениями [7–9].

Последний феномен привлекает серьезное внимание ученых и практикующих врачей, поскольку он связан с наиболее тягостным проявлением РА — хронической болью, в наибольшей степени обуславливающей снижение качества жизни. Роль дисфункции ноцицептивной системы — центральной сенситизации (ЦС) и коморбидной фибромиалгии — в развитии трудного для лечения РА отмечается многими исследователями [10–12]. Так, недавно нами была проведена работа, в которой оценивалась взаимосвязь между активностью РА и ЦС у 509 больных РА с недостаточной эффективностью базисной терапии. Согласно полученным данным, признаки ЦС (счет CSI (Central Sensitisation Inventory)  $\geq 40$  и PainDETECT  $> 18$ ) ассоциировались со статистически значимо более высокой активностью по DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением

уровня С-реактивного белка) и более выраженными симптомами РА (прежде всего болью) [13].

Большой интерес представляет изучение влияния ЦС на эффективность лечения РА в ходе проспективного исследования. Такая работа позволит доказать роль дисфункции ноцицептивной системы в формировании недостаточного ответа на патогенетическую терапию и станет дополнительным обоснованием для коррекции этих нарушений при проведении комплексного лечения РА.

**Цель исследования** — оценить влияние центральной сенситизации на удовлетворенность своим состоянием у пациентов с ревматоидным артритом.

## Материалы и методы

Исследуемую группу составил 521 пациент с достоверным диагнозом РА (критерии Европейского альянса ревматологических ассоциаций / Американской коллегии ревматологов (ACR/EULAR, American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.), поступивший в клинику ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в 2021–2022 гг. для назначения или коррекции терапии в связи с умеренной или высокой активностью заболевания (DAS28-СРБ  $> 3,2$ ). Среди пациентов преобладали женщины среднего возраста с достаточно большой длительностью болезни (медиана — 9 лет), серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), развернутой или поздней клинической стадией болезни. Подавляющее большинство пациентов ранее получали сБПВП, примерно 2/3 — ГИБП, глюкокортикостероиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (табл. 1).

В ходе госпитализации всем пациентам проводились назначение, коррекция или замена индивидуальной терапевтической схемы. На момент выписки терапия ГИБП и иJAK была продолжена, инициирована или изменена (с назначением других препаратов этих групп) у 364 (69,8%) пациентов.

Всем пациентам в период госпитализации проводилось стандартное обследование с определением различных клинических параметров и индексов активности DAS28-СРБ, CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index). Всем пациентам, помимо стандартного клинического обследования, проводилось анкетирование для выявления признаков ЦС. Для этого использовался опросник CSI (первая часть) [14]. Суммарный счет  $> 40$  баллов по этому опроснику считался высоковероятным признаком ЦС. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия признаков ЦС представлена в таблице 2. Также использовался опросник для выявления признаков невропатической боли

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных (n=521)

| Параметры (в целом по группе)                               | Значение             |            |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|------------|
| Пол: женщины/мужчины, <i>n</i> (%)                          | 429 (82,3)/92 (17,7) |            |
| Возраст (годы), <i>M</i> ± <i>δ</i>                         | 52,0±14,3            |            |
| Длительность болезни (годы),<br>Ме [25-й; 75-й перцентили]  | 9 [5; 16]            |            |
| ИМТ (кг/м²), <i>M</i> ± <i>δ</i>                            | 25,3±5,4             |            |
| РФ+, <i>n</i> (%)                                           | 394 (75,6)           |            |
| АЦЦП+, <i>n</i> (%)                                         | 356 (68,3)           |            |
| Клиническая стадия, <i>n</i> (%)                            | ранняя               | 13 (2,5)   |
|                                                             | развернутая          | 335 (64,3) |
|                                                             | поздняя              | 173 (33,2) |
| Рентгенологическая стадия, <i>n</i> (%)                     |                      |            |
| 1-я стадия                                                  | 26 (5,0)             |            |
| 2-я стадия                                                  | 278 (53,4)           |            |
| 3-я стадия                                                  | 115 (22,1)           |            |
| 4-я стадия                                                  | 102 (19,6)           |            |
| DAS28-СРБ, <i>M</i> ± <i>δ</i>                              | 4,7±1,0              |            |
| Внесуставные проявления, <i>n</i> (%)                       | 228 (43,8)           |            |
| Боль (ЧРШ 0–10), Ме [25-й; 75-й перцентили]                 | 6,0 [5,0; 7,0]       |            |
| Нарушение функции (ЧРШ 0–10),<br>Ме [25-й; 75-й перцентили] | 5,0 [3,0; 6,0]       |            |
| Усталость (ЧРШ 0–10),<br>Ме [25-й; 75-й перцентили]         | 6,0 [4,0; 7,0]       |            |
| Терапия в анамнезе, %                                       | сБПВП                | 510 (97,9) |
|                                                             | ГИБП                 | 373 (71,6) |
|                                                             | тсБПВП               | 15 (2,9)   |
|                                                             | глюкокортикоиды      | 376 (72,2) |
|                                                             | НПВП                 | 387 (74,3) |

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

PainDETECT [15–16]. Счет >18 по этому опроснику, указывающий на высокую вероятность невропатической боли, рассматривался в качестве признака наличия высоковероятной ЦС [17].

Результат лечения определялся через 6 мес. путем телефонного опроса пациентов. Оценивалась удовлетворенность больных своим состоянием по индексу PASS (Patient Acceptable Symptom State, состояние симптомов, приемлемое для пациента), финальное определение которого было принято на 8-й конференции OMERACT [18]. Для этого им был задан вопрос: «Считаете ли Вы приемлемым Ваше общее состояние, связанное с РА (все в целом – боль, нарушение функции, слабость и другие проявления)?». Дополнительно участникам исследования предлагалось оценить выраженность за последние 2 недели до момента опроса боли в суставах (при ее наличии), усталости, нарушения способности выполнять повседневную и домашнюю работу, а также общее состояние здоровья по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10, где 0 – отсутствие проблемы, 10 – настолько плохо, насколько только можно себе представить. Также проводилась оценка динамики состояния после выписки из стационара по категориям: «ухудшилось», «без изменений», «улучшилось», «улучшилось значительно».

Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением компьютерной программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. Количественные переменные были описаны как средние значения с соответствующим стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ), в случае отсутствия нормального распределения в группах – в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные были представлены как абсолютные значения и их относительные частоты (%). При оценке полученных результатов применялись следующие методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия признаков центральной сенситизации

| Параметры                                               | ЦС+ (n=292)         | ЦС- (n=229)          | p      |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------|
| Пол: женщины/мужчины, n (%)                             | 266 (91,1)/26 (8,9) | 163 (71,2)/66 (28,8) | <0,001 |
| Возраст (годы), M±δ                                     | 52,5±14,1           | 52,0±14,5            | 0,519  |
| Длительность болезни (годы), Me [25-й; 75-й перцентили] | 9 [5; 18]           | 8 [4; 14,5]          | 0,453  |
| ИМТ (кг/м²), M±δ                                        | 25,8±5,6            | 24,8±5,1             | 0,012  |
| РФ+, n (%)                                              | 211 (72,3)          | 183 (79,9)           | 0,051  |
| АЦЦП+, n (%)                                            | 193 (66,1)          | 163 (71,2)           | 0,219  |
| Клиническая стадия, n (%)                               | ранняя              | 6 (2,6)              | 0,982  |
|                                                         | развернутая         | 183 (62,7)           | 0,301  |
|                                                         | поздняя             | 102 (34,9)           | 0,178  |
| Рентгенологическая стадия, n (%)                        |                     |                      |        |
| 1-я стадия                                              | 13 (4,5)            | 13 (5,7)             | 0,543  |
| 2-я стадия                                              | 152 (52,1)          | 126 (55,0)           | 0,241  |
| 3-я стадия                                              | 65 (22,3)           | 50 (21,8)            | 0,784  |
| 4-я стадия                                              | 62 (21,2)           | 40 (17,5)            | 0,148  |
| DAS28-СРБ, M±δ                                          | 4,8±1,7             | 4,6±1,0              | 0,062  |
| Внесуставные проявления, n (%)                          | 127 (43,5)          | 101 (44,1)           | 0,974  |
| Боль (ЧРШ 0–10), Me [25-й; 75-й перцентили]             | 6,0 [6,0; 7,0]      | 6,0 [5,0; 7,0]       | 0,033  |

**Примечание:** ЦС – центральная сенситизация; ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

сопряженности), непарный *t*-критерий Стьюдента; при попарном сравнении количественных значений применялся тест Уилкоксона ( $\chi^2$ ) для связанных выборок. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, включая телефонный опрос. Выполнение настоящей работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоной» (протокол от 23.12.2021).

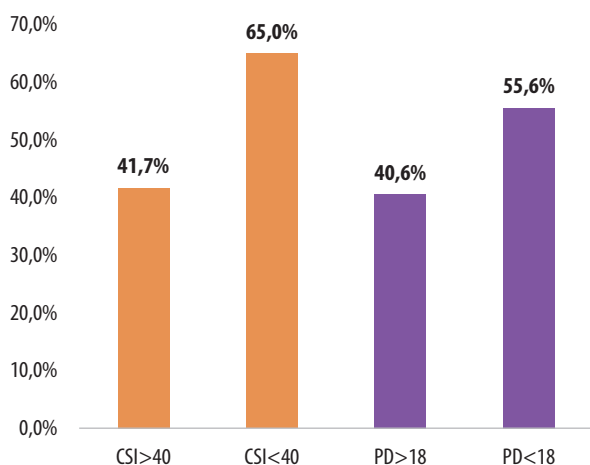
## Результаты

Признаки ЦС при использовании опросника CSI ( $\geq 40$  баллов) были отмечены у 56,0%, при использовании опросника PainDETECT ( $> 13$  баллов) — у 22,5% пациентов.

Телефонный опрос через 6 мес. после выписки из стационара в полном объеме удалось провести у 473 (90,8%) пациентов. Согласно полученным данным, приемлемым свое состояние (PASS «+») считали 52,0% опрошенных. При этом PASS «+» статистически значимо чаще отмечался у пациентов, получавших ГИБП или иJAK, в сравнении с пациентами, получавшими только сБПВП: 65,0 и 33,6% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Медианы выраженности боли, нарушения функции и усталости составили 4,0 [3,0; 6,0], 4,0 [2,0; 5,0] и 5,0 [3,0; 7,0] соответственно (по всем показателям наблюдалось статистически значимое улучшение в сравнении с исходным уровнем;  $p < 0,05$ ). Большинство пациентов отметили, что их состояние улучшилось (40,8%) или «улучшилось значительно» (39,2%); лишь 11,0% считали, что их состояние осталось без изменений, 9% — что состояние ухудшилось.

Число больных, удовлетворенных своим состоянием (PASS «+»), было существенно больше среди лиц, не имевших признаков ЦС — как по опроснику CSI, так и по опроснику PainDETECT (рис. 1). При этом наличие признаков ЦС оказывало влияние на удовлетворенность пациентов независимо от проводимой терапии. Так, среди больных, получавших ГИБП или иJAK, при CSI  $\geq 40$  PASS «+» был отмечен в 50,6%, при CSI  $< 40$  — в 72,9% ( $p < 0,001$ ); среди получавших только сБПВП — в 22,4 и 47,7% случаев соответственно ( $p = 0,002$ ). Потребность в приеме ГК



**Рис. 1.** Пациенты с ревматоидным артритом, которые удовлетворены своим состоянием (PASS «+») после 6 месяцев терапии в зависимости от исходного наличия признаков центральной сенситизации: CSI — Central Sensitization Inventory; PD — PainDETECT

в целом по группе уменьшилась на 26,4%. Близкий результат был показан и при оценке ЦС с помощью опросника PainDETECT. Среди пациентов, получавших ГИБП или иJAK, при счете PainDETECT  $> 18$  PASS «+» был отмечен в 50,8%, при счете PainDETECT  $< 18$  — в 62,3% ( $p < 0,09$ ); у получавших только сБПВП — в 22,2% и 40,5% случаев соответственно ( $p = 0,002$ ).

Выраженность основных симптомов РА, оцениваемых по результату опроса пациентов через 6 мес. после выписки из стационара, также зависела от ЦС. Так, при наличии и отсутствии признаков ЦС по опроснику CSI медиана боли в суставах составила 5,0 [3,0; 6,0] и 4,0 [2,5; 5,0] соответственно ( $p < 0,001$ ); усталости — 5,0 [4,0; 7,0] и 4,0 [3,0; 6,0] соответственно ( $p < 0,001$ ); нарушения функции — 4,0 [3,0; 5,0] и 3,0 [2,0; 5,0] соответственно ( $p = 0,001$ ).

Учитывая, что пациенты женского пола преобладали в группе ЦС+ (91,1%), мы провели дополнительный анализ взаимосвязи CSI ( $\geq 40$  баллов) и PASS. Было показано, что у женщин сохранялась та же закономерность, как и в целом по группе: у пациентов с ЦС оценка PASS «+» встречалась статистически значимо реже, чем у пациентов без ЦС: в 40,0 и 64,7% случаев соответственно ( $p < 0,001$ ).

Мы дополнительно провели анализ факторов, способных оказать негативное влияние на PASS (табл. 3). Уровни CSI  $\geq 40$  и PainDETECT  $> 18$  были четко взаимосвязаны с PASS «—». Был также отмечен более высокий риск PASS «—» у женщин и лиц 65 лет и старше. Более выраженные симптомы на момент опроса — боль, усталость и нарушение функции — как и следовало ожидать, определяли более высокую частоту PASS «—». ИМТ, поздняя клиническая и IV рентгенологическая стадия РА, а также клинически значимые тревога и депрессия по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) не были связаны с PASS.

**Таблица 3.** Влияние различных параметров на вероятность негативной оценки PASS

| Факторы                      |                               | ОШ (95% ДИ)           | <i>p</i> |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------|
| Исходные                     | Женский пол                   | 1,272 (1,047–1,546)   | 0,036    |
|                              | Возраст ≥65 лет               | 1,307 (1,057–1,616)   | 0,025    |
|                              | ИМТ ≥30 кг/м²                 | 1,122 (0,805–1,391)   | 0,315    |
|                              | Поздняя клиническая стадия РА | 0,895 (0,615–1,168)   | 0,824    |
|                              | Рентгенологическая стадия IV  | 0,993 (0,780–1,265)   | 0,900    |
|                              | РФ+                           | 0,958 (0,774–1,185)   | 0,747    |
|                              | АЦЦП+                         | 1,097 (0,891–1,350)   | 0,430    |
|                              | CSI≥40                        | 2,608 (1,792–3,795)   | <0,001   |
|                              | PainDETECT>18                 | 1,796 (1,149–2,808)   | <0,001   |
|                              | HADS>11                       | 1,487 (0,937–2,638)   | 0,100    |
|                              | HADS≥11                       | 1,548 (0,945–2,536)   | 0,104    |
| На момент телефонного опроса | Боль ≥4 (ЧРШ)                 | 6,105 (3,922 – 9,504) | <0,001   |
|                              | Усталость ≥4 (ЧРШ)            | 2,222 (1,616–3,055)   | <0,001   |
|                              | Нарушение функции ≥4 (ЧРШ)    | 1,449 (1,193–1,759)   | <0,001   |

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; CSI — Central Sensitization Inventory; HADS  $> 11$  — тревога по шкале Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS  $\geq 11$  — депрессия по шкале Hospital Anxiety and Depression Scale; ЧРШ — числовая рейтинговая шкала

## Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают негативное влияние феномена ЦС на удовлетворенность больных РА своим состоянием в процессе лечения. Используя две разные независимые системы — опросники CSI и PainDETECT, — мы получили сходные результаты: статистически значимое различие по частоте PASS «+» у пациентов, имевших и не имевших признаки ЦС.

Статистическая значимость полученных результатов подтверждает сохранение различий по удовлетворенности у пациентов, получавших разную терапию. Больные РА, терапевтическая схема которых включала ГИБП или иЯК, демонстрировали более высокую удовлетворенность своим состоянием в сравнении с пациентами, получавшими только сБПВП. Тем не менее и при использовании ГИБП и иЯК, и у больных, получавших только сБПВП, результат лечения был хуже при наличии признаков ЦС (статистически значимо — в отношении оценки по CSI, тенденция в отношении оценки по PainDETECT).

Следует отметить, что опросник CSI был специально создан для выявления признаков ЦС, а опросник PainDETECT в первую очередь предназначен для определения симптомов невропатической боли. Однако поскольку симптомы, связанные с дисфункцией ноцицептивной системы, схожи с дескрипторами невропатической боли, их наличие у пациента без явного органического поражения соматосенсорной системы (невропатии) может рассматриваться в качестве «суррогатного маркера» ЦС.

Такую возможность обсуждают, в частности, авторы одного из наиболее крупных исследований распространенности симптомов невропатической боли среди больных ревматическими заболеваниями — S. Riefjerg-Madsen и соавт. [17] (датский регистр DANBIO). Они пишут: *«...центрально-опосредованная боль и невропатическая боль могут иметь общие клинические признаки, которые фиксируются PainDETECT ... Таким образом, можно предположить, что высокий счет по PainDETECT, вместо того чтобы указывать на наличие невропатической боли, в нашей популяции пациентов отражает наличие преимущественно центрального компонента боли, включая сопутствующую фибромиалгию»*. В исследовании этих авторов тестирование с помощью опросника PainDETECT было проведено у 3826 больных РА. Счет >18 баллов отмечался у 20% из них.

На сегодня исследований, в которых изучалась проблема влияния ЦС на статус больных РА и результаты противоревматической терапии, относительно немного. Одной из работ, в которых рассматривался данный вопрос, является наблюдение А. Heisler и соавт. [19], оценивших результаты терапии сБПВП у 182 больных РА в зависимости от наличия признаков дисфункции ноцицептивной системы (по результатам количественного сенсорного тестирования). Через 12 нед. хороший ответ по EULAR был отмечен у 22,5% пациентов с признаками дисфункции ноцицептивной системы и у 40,3% — без признаков данной патологии ( $p=0,01$ ).

Близкие данные были получены Р. Ten Klooster и соавт. [20], оценившими зависимость результатов лечения от наличия дисфункции ноцицептивной системы у 180 больных РА. Так, признаки вероятной невропатической боли (счет по опроснику PainDETECT >13, который можно рассматривать как проявление ЦС), отмечавшиеся у 39% пациентов, ассоциировались с двукратным снижением веро-

ятности достижения ремиссии (отношение шансов — 0,49; 95%-й доверительный интервал: 0,26–0,92;  $p=0,020$ ).

Интересные результаты были представлены М. Saitou и соавт. [21], которые исследовали влияние ЦС на клинические проявления РА у 240 пациентов с ремиссией/НВА (среднее значение DAS28-СРБ —  $1,91 \pm 0,801$ ). У пациентов с высоковероятной ЦС ( $CSI \geq 40$ ) отмечалась существенно большая выраженность симптомов болезни, чем у пациентов без признаков ЦС ( $CSI \leq 29$ ). Так, выраженность боли составила в среднем  $36,7 \pm 27,8$  и  $16,6 \pm 17,5$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ;  $p < 0,001$ ), общая оценка активности пациентом —  $38,9 \pm 28,1$  и  $22,1 \pm 18,4$  мм по ВАШ ( $p < 0,001$ ), DAS28-СРБ —  $2,20 \pm 0,994$  и  $1,82 \pm 0,734$  соответственно ( $p=0,004$ ). При этом результаты оценки по CSI и PainDETECT были четко взаимосвязаны ( $p < 0,001$ ).

Работа G. Adami и соавт. [22] показала четкую линейную взаимосвязь между выраженностью ЦС (счет CSI) и функциональными нарушениями (значение по опроснику Health Assessment Questionnaire — Disability Index) у больных РА.

Важно отметить, что в нашем исследовании отмечалось статистически значимое различие между выраженностью основных симптомов РА, таких как боль, усталость и нарушение функции, у пациентов с признаками ЦС и без них. Собственно, более высокая интенсивность этих проявлений заболевания и определяет неудовлетворенность пациентов своим состоянием (PASS «—») при наличии дисфункции ноцицептивной системы.

Эти данные подтверждают существенную роль ЦС (и ее крайнего выражения — фибромиалгии) как фактора, влияющего на терапевтический ответ. Если персистируют «резидуальная» боль и утомляемость, даже при отсутствии объективных признаков поражения суставов и повышения острофазовых показателей (скорости оседания эритроцитов и уровня СРБ), активность болезни, с точки зрения пациента, будет сохраняться, а результат лечения может рассматриваться как недостаточный [6, 10–25].

К сожалению, в рамках настоящего исследования мы не могли оценить влияние ЦС на результат оценки динамики активности РА по стандартным индексам (DAS28, CDAI, SDAI). Определение стандартных индексов невозможно в рамках телефонного опроса. С другой стороны, индекс PASS может рассматриваться как показатель, в целом отражающий активность заболевания. Это доказывает, в частности, масштабная работа Т. Heiberg и соавт. [26], основанная на оценке активности болезни и удовлетворенности своим состоянием 1496 пациентов с РА. Было показано, что среди больных, удовлетворенных своим состоянием (PASS «+»;  $n=945$ ), у 64,8% отмечалась НВА, а у 40,3% — ремиссия РА по DAS28. Ни один из пациентов с PASS «—» ( $n=551$ ) не имел НВА/ремиссии РА по DAS28. Корреляция PASS со стандартными индексами активности позволила предлагать его как удобный инструмент для дистанционной (телемедицинской) оценки состояния больных и результатов противоревматической терапии [26–29].

## Заключение

Выявление признаков ЦС имеет существенное значение для определения тактики ведения больных РА. Наличие хронической боли, вероятно, связанной с «невоспалительными» причинами, требует особого внимания

к пациенту. Помимо использования сБПВП, ГИБП и иЯК, в этом случае следует также рассмотреть целесообразность проведения комплексной терапии, включающей антидепрессанты, антиконвульсанты, методики психотерапии и медицинской реабилитации.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы (номер государственного задания РК 122040400051-3). Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
3. Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102405. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102405
4. Westerlind H, Glintborg B, Hammer HB, Saevarsdottir S, Krogh NS, Hetland ML, et al. Remission, response, retention and persistence to treatment with disease-modifying agents in patients with rheumatoid arthritis: A study of harmonised Swedish, Danish and Norwegian cohorts. *RMD Open*. 2023;9(3):e003027. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003027
5. 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
6. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423
7. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5247-5256. doi: 10.1093/rheumatology/keab209
8. Lee YC, Bingham CO 3rd, Edwards RR, Marder W, Phillips K, Bolster MB, et al. Association between pain sensitization and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(2):197-204. doi: 10.1002/acr.23266
9. Jansen N, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van den Berg B, Buitenweg JR. Further evaluation of inflammatory and non-inflammatory aspects of pain in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Adv Pract*. 2023;7(3):rkad076. doi: 10.1093/rap/rkad076
10. Roodenrys NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, Tekstra J, Lafaber FPJG, Jacobs JWG, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3778-3788. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860
11. Bertsias A, Flouri ID, Repa A, Avgoustidis N, Kalogiannaki E, Pitsigavdaki S, et al. Patterns of comorbidities differentially affect long-term functional evolution and disease activity in patients with 'difficult to treat' rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024;10(1):e003808. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003808
12. Conran C, Kolfenbach J, Kuhn K, Striebach C, Moreland L. A review of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Definition, clinical presentation, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25(12):285-294. doi: 10.1007/s11926-023-01117-6
13. Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Матянова ЕВ, Паневин ТС, Семашко АС, и др. 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. [Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, Matyanova EV, Panevin TS, Semashko AS, et al. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):214-219 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-214-219
14. Есин ОР, Горобец ЕА, Хайруллин ИХ, Есин РГ, Гамирова РГ, Шамсутдинова РФ, и др. Опросник центральной сенситизации – русскоязычная версия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):51-56. [Esin OR, Gorobets EA, Khayrullin IKh, Esin RGm Gamirova RG, Shamsutdinova RF, et al. Central Sensitization Inventory – a Russian version. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):51-56. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202012006151
15. Данилов АВ, Давыдов ОС. Новые возможности диагностики нейропатической боли с помощью анкетных методов. *Справочник поликлинического врача*. 2008;5:40-44. [Danilov AV, Davydov OS. New possibilities for the diagnosis of neuropathic pain using questionnaire methods. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2008;5:40-44 (In Russ.)].
16. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T. PainDETECT: A new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1911-1920.
17. Riefberg-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
18. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bellamy N, Bombardier C, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(11):1699-1707. doi: 10.1002/acr.21747
19. Heisler AC, Song J, Muhammad LN, Wohlfahrt A, Marder W, Bolster MB, et al. Association of dysregulated central pain processing and response to disease-modifying antirheumatic drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):2017-2024. doi: 10.1002/art.41440
20. Ten Klooster PM, de Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: A non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):257. doi: 10.1186/s13075-019-2042-4
21. Saitou M, Noda K, Matsushita T, Ukichi T, Kurosaka D. Central sensitisation features are associated with neuropathic pain-like symptoms in patients with longstanding rheumatoid arthritis: A cross-sectional study using the central sensitisation inventory. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):980-987. doi: 10.55563/clinexprheumatol/msy022
22. Adami G, Gerratana 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

## 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.

- arthritis? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X21993252. doi: 10.1177/1759720X21993252
23. Guler MA, Celik OF, Ayhan FF. The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2020;39(1):269-274. doi: 10.1007/s10067-019-04749-1
  24. Noda K, Saitou M, Matsushita T, Ukichi T, Kurosaka D. How do central sensitisation 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/clinexprheumatol/nyxvyu
  25. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2017;84(5):511-513. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001
  26. Heiberg T, Kvien TK, Mowinckel P, Aletaha D, Smolen JS, Hagen KB. Identification of disease activity and health status cut-off points for the symptom state acceptable to patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):967-971. doi: 10.1136/ard.2007.077503
  27. Nowell WB, Gavigan K, Kannowski CL, Cai Z, Hunter T, Venkatachalam S, et al. Which patient-reported outcomes do rheumatology patients find important to track digitally? A real-world longitudinal study in ArthritisPower. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):53. doi: 10.1186/s13075-021-02430-0
  28. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, de la Torre I, Durand F, Barry J, et al. Call for action: How to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2018;38(6):935-947. doi: 10.1007/s00296-018-4005-5
  29. Uhrenholt L, Christensen R, Dreyer L, Schlemmer A, Hauge EM, Krogh NS, et al. Using a novel smartphone application for capturing of patient-reported outcome measures among patients with inflammatory arthritis: A randomized, crossover, agreement study. *Scand J Rheumatol.* 2022;51(1):25-33. doi: 10.1080/03009742.2021.1907925

**Потапова А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

**Каратеев А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

**Полищук Е.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

**Шолкина П.А.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0634-5627>

**Филатова Е.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

**Амирджанова В.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

**Лила А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>