

Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов

Каратеев А.Е.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



Каратеев А.Е. – зав. лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. кафедрой ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), академик РАН, профессор, докт. мед. наук

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ²8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarat@yandex.ru

Contacts:
 Andrey Karateev;
aekarat@yandex.ru

Поступила 20.02.19

Хроническая боль – одно из основных проявлений иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), таких как ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит (ПсА), определяющее тяжесть страданий, снижение качества жизни и инвалидизацию больных. К сожалению, применение синтетических и биологических базисных противовоспалительных препаратов, а также нестероидных противовоспалительных препаратов не всегда обеспечивает достаточный контроль боли при ИВРЗ, даже в том случае, когда удается добиться существенного снижения воспалительной активности. Причина этого заключается в комплексном механизме развития хронической боли. Он включает не только стимуляцию болевых рецепторов, вызванную поражением элементов скелетно-мышечной системы, но также изменение восприятия боли, связанное с феноменом центральной сенситизации (ЦС). ЦС характеризуется значительным и стойким повышением чувствительности ноцицептивных нейронов к болевому и неболевому стимулам. Одна из основных теорий развития ЦС объясняет этот феномен воспалительной реакцией со стороны окружения нейронов – активацией астроцитов и микроглиальных клеток, локальной гиперпродукцией цитокинов, медиаторов воспаления и нейротрофических факторов. Факторами, способствующими развитию ЦС при ИВРЗ, являются ожирение, депрессия и тревожность, поражение соматосенсорной системы, недостаточное купирование боли в дебюте заболевания. Клиническими проявлениями ЦС при ИВРЗ становятся гипералгезия, аллодиния, «распространенная боль» и вторичная фибромиалгия. Важное значение в развитии хронической боли и ЦС придается внутриклеточному воспалительному пути JAK-STAT. Поэтому ингибиторы JAK, такие как тофацитиниб, используемые в качестве патогенетического средства при РА и ПсА, могут также рассматриваться как эффективное средство контроля хронической боли при этих заболеваниях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; псориатический артрит; боль; центральная сенситизация; фибромиалгия; JAK-STAT; тофацитиниб.

Для ссылки: 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.

CHRONIC PAIN AND CENTRAL SENSITIZATION IN IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, THE POSSIBILITY OF USING TARGETED DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS

Karateev A.E.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Chronic pain is one of the main manifestations of immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD), such as rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PsA), which determines the severity of suffering, reduced quality of life and disability of patients. Unfortunately, the use of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs,

as well as non-steroidal anti-inflammatory drugs does not always provide sufficient control of pain in IIRD, even when it is possible to achieve a significant reduction in inflammatory activity. The reason for this is the complex mechanism of chronic pain. It includes not only stimulation of pain receptors caused by damage of the elements of the musculoskeletal system, but also a change in the perception of pain associated with the phenomenon of central sensitization (CS). CS is characterized by a significant and persistent increase in the sensitivity of nociceptive neurons to pain and non-pain stimuli. One of the main theories of the CS development consider this phenomenon as an inflammatory reaction of the neuron environment – the activation of astrocytes and microglial cells, local hyperproduction of cytokines, inflammatory mediators and neurotrophic factors. Factors contributing to the development of CS in IIRD are obesity, depression and anxiety, damage of the somatosensory system, insufficient relief of pain in the onset of the disease. Clinical manifestations of CS in IIRD is hyperalgesia, allodynia, «expanded pain» and secondary fibromyalgia. An important role in the development of chronic pain and CS plays the intracellular inflammatory pathway JAK-STAT. Therefore, JAK inhibitors, such as tofacitinib, used in RA and PsA, can also be considered as an effective means of controlling chronic pain in these diseases.

Keywords: rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; pain; central sensitization; fibromyalgia; JAK-STAT; tofacitinib.

For reference: Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):197-209 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209

Хронические иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), такие как ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит (ПсА), – серьезная медицинская проблема, угроза здоровью и жизни миллионов жителей нашей планеты. При отсутствии правильного лечения эти болезни неизбежно прогрессируют, что приводит к необратимым разрушениям суставов, инвалидизации и опасным, потенциально летальным висцеральным осложнениям [1].

Однако даже на относительно ранних стадиях, когда структурные изменения еще не выражены, РА и ПсА вызывают тяжелые страдания пациентов. Причиной этого служит основное и наиболее тягостное проявление ИВРЗ – интенсивная боль, которая нередко принимает хронический характер и определяет снижение качества жизни, потерю трудоспособности и социальной активности [2, 3].

Среди пациентов с РА до 90% считают контроль боли одним из главных приоритетов в результатах лечения их болезни [3]. В 2010 г. Американская коллегия ревматологов (ACR) определила, что «боль, вероятно, самый важный оцениваемый пациентом результат в ревматологии» («pain is probably the most important patient-reported outcome in rheumatology») [4].

Согласно данным европейских регистров больных РА, несмотря на широкое применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), не менее чем у половины пациентов сохраняется потребность в приеме симптоматических анальгетиков, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5–7].

Очень наглядно представляет данную проблему недавнее исследование К. Jobski и соавт. [7], которые оценили использование анальгетиков в когорте 3140 германских больных РА. Около 70% из них имели умеренно выраженную или сильную боль (оценка по 11-балльной числовой рейтинговой шкале – ЧРШ). Среди пациентов с отсутствием боли или умеренной болью и пациентов с выраженной болью прием неопиоидных анальгетиков (парацетамол, НПВП) требовался 46 и 70%, опиоидов – 6 и 33% соответственно. Среди пациентов с наличием признаков депрессии (которая, кстати, четко ассоциировалась с выраженной болью) 37% принимали антидепрессанты.

Следует отметить, что развитие хронической боли при РЗ является сложным, многофакторным процессом, по сути – самостоятельным «клиническим синдромом», нередко требующим длительного и дорогостоящего комплексного лечения. И, к сожалению, хроническая боль мо-

жет сохраняться у части пациентов, у которых патогенетическая терапия позволила добиться существенного снижения активности основного заболевания [2, 8].

Так, Y. Lee и соавт. [9] показали, что среди больных РА, достигших ремиссии по DAS28-СРБ (<2,6), у 11,9% сохранялась клинически выраженная боль. М. Ishida и соавт. [10] провели метаанализ 68 исследований, в которых оценивалось состояние больных РА в состоянии ремиссии или низкой активности болезни. В 25 работах было отмечено наличие у части пациентов «резидуальной» (остаточной) боли, существенно влияющей на общее самочувствие и качество жизни.

Аналогичные данные отмечены и при ПсА. Так, G. Kılıc и соавт. [11] в группе больных ПсА, достигших на фоне терапии ремиссии или низкой активности (по DAPSA и DAS28-СРБ), у 22,1% отметили признаки депрессии, у 11,1% – тревожность, при этом многие из пациентов продолжали испытывать боль. L. van Mens и соавт. [12], оценив состояние 107 больных ПсА, находящихся в ремиссии по DAPSA, отметили сохранение боли у 6, повышение HAQ – у 9 больных.

Именно поэтому современная терапия РА и ПсА должна быть направлена не только на подавление иммуновоспалительного процесса и замедление прогрессирования болезни, но и на максимально полный контроль неприятных ощущений, вызывающих наибольшее беспокойство пациента. Следует учесть, что сами больные в основном оценивают качество лечения по выраженности симптоматического эффекта: насколько быстро «уходят» такие проявления РЗ, как слабость, общая скованность, ощущение отека и тугоподвижности в суставах, и прежде всего – боль.

Механизм развития боли при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

По своей биологической природе боль – сигнал о повреждении живой ткани. Разрушение клеток приводит к истечению цитоплазматической жидкости, содержащей множество биологически активных веществ, в межклеточное пространство. Ряд внутриклеточных молекул – аденозинтрифосфат (АТФ), фрагменты ДНК и РНК, «белки теплового шока» (которые в норме выполняют функцию регуляторов внутриклеточных процессов, в частности фолдинга), гистоновые белки, участвующие в построении хромосом, протеолитические ферменты, продукты метаболизма (мочевая кислота) и др., а также «обломки» фосфолипидной мембраны и разрозненные волокна межклеточного матрикса – создают «пул» суб-

станций, способных индуцировать воспалительную реакцию и появление боли. Это так называемый «молекулярный паттерн повреждения» (damage-associated molecular patterns – DAMP), который взаимодействует с Toll-подобными, Nod-подобными и NALP-рецепторами на поверхности и в цитоплазме клеток мезенхимального ряда, отвечающих за биологическую защиту: резидентными макрофагами, дендритными клетками, синовиальными фибробластами и др. Этот контакт приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей (ВСП) и экспрессии генов, отвечающих за синтез цитокинов «первой линии» – интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона γ и др., запускающих каскад воспаления. Кроме этого, ряд элементов DAMP оказывают прямое активирующее действие на периферические болевые рецепторы или вызывают их сенсибилизацию [13–15]. Развивающееся в области повреждения воспаление в еще большей степени усиливает периферическую сенсибилизацию ноцицепторов, которые оказываются погруженными в «воспалительный суп» («inflammatory soup») – концентрированный раствор цитокинов, факторов роста и других медиаторов воспаления, таких как простагландин (ПГ) E₂, лейкотриен B₄, фактор роста нервов (ФРН), брадикинин, гистамин, NO, продукты перекисного окисления, ионы H⁺ и др. [16, 17] Биологическая основа периферической сенсибилизации связана с открытием под влиянием цитокинов и медиаторов воспаления ряда трансмембранных каналов [18, 19] – таких как неселективный катионный канал TRPV1 («рецептор капсаицина») [20], группы потенциал-зависимых каналов – для ионов Na⁺ (Nav1.3, 1.7, 1.9 и др.) [21], K⁺ (семейство VGKCs) [22], Ca²⁺ (семейство VGCCs) [23], H⁺ (Hv1 или HVCN1) [24], кислотно-чувствительные ионные каналы (ASIC) [25]. Возникающее вследствие этого изменение концентрации внутриклеточных катионов и анионов приводит к снижению трансмембранного потенциала концевой терминали болевой нейрона, а значит – к существенному повышению его чувствительности к ноцицептивным стимулам. Происходит активация «спящих» ноцицепторов и изменение «полярности» других рецепторов соматосенсорной системы: тепловых, кислотозависимых, механорецепторов, которые приобретают восприимчивость к болевым стимулам [18, 19, 26, 27].

Так, на модели экспериментального артрита было показано, что введение ФНО α в синовиальную полость способно снижать порог чувствительности к механическим стимулам для Ад- (слабомиелинизированных) нервных волокон, а введение ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ17 – для С- (немиелинизированных) нервных волокон [28, 29].

Периферическая сенсибилизация – одно из центральных звеньев хронизации острой боли. Этот механизм активно реализуется при артрите, вызванном иммуновоспалительным процессом. Повреждение ткани здесь идет «изнутри»: хемотаксис и активация клеток воспалительного ответа (моноцитов, макрофагов M1, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, NK-лимфоцитов) и развивающийся воспалительный каскад приводят к повреждению и гибели клеток-«мишеней» с выбросом DAMP. Множественность поражения, вовлекающая синовиальную оболочку, энтезисы, синовиальные влагалища сухожилий и сами сухожилия, субхондральную кость, околоуставные синовиальные сумки и мышцы, приводит к интенсивной ноцицептивной стимуляции. Высокий уровень цитокинов и медиаторов

воспаления, характерный для аутоиммунного процесса, ускоряет развитие периферической сенсибилизации [8, 30, 31]. Ее клиническим отражением становится феномен локальной гипералгезии. Он хорошо известен клиницистам, когда на «высоте» артрита даже легкая пальпация пораженного сустава настолько усиливает боль, что пациент возражает против осмотра или даже активно ему препятствует.

Феномен «центральной сенсибилизации» при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

В последние годы одним из главных аспектов формирования хронической боли при РЗ считается изменение самой ноцицептивной системы – так называемые нейропластические процессы, приводящие к стойкому повышению болевой чувствительности, значительному снижению эффективности защитных антиноцицептивных влияний (эндорфиновой, эндоканнабиноидной и катехоламинергической систем), а также возможности реакции ноцицепторов на неболевые стимулы. Данная патология именуется «центральной сенсибилизацией» (ЦС), что указывает на вовлечение нейронов задних рогов спинного мозга (первая ступень афферентации боли, воспринимающая сигнал от периферического ноцицептора) и вышележащих структур центральной нервной системы (ЦНС) [2, 8].

Интенсивная и длительная ноцицептивная стимуляция приводит к стойкой деполяризации мембран нейронов и накоплению избыточного количества нейромедиаторов в синаптическом пространстве, что вызывает реакцию со стороны клеточного окружения – астроцитов и микроглиальных клеток. Ответом на выраженную боль становятся пролиферация клеток нейроглии (при экспериментальном артрите она отмечается уже через 7–14 дней) и экспрессия ряда провоспалительных цитокинов [32, 33]. Так, выраженная периферическая боль сопровождается повышением концентрации ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6, а также ПГЕ2 в ликворе. Это было показано как на лабораторных животных, так и у людей – пациентов хирургического профиля, у которых забор ликвора проводился при спинальной аналгезии [34, 35]. Нейроны также активно синтезируют ряд нейромедиаторов, способных влиять на функцию ноцицептивной системы. Это глутамат, АТФ, субстанция P, ФРН, кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП) и др. Кроме этого, в ЦНС происходит образование циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и последующее накопление ПГЕ2 [8, 32, 33].

После контакта с соответствующими рецепторами – NMDA и AMPA для глутамата, P2X3 для АТФ, NKR для субстанции P, TrkA для ФРН, CALCRL для КГРП, EP_{1–4} для ПГЕ2 – происходит активация потенциал-зависимых и потенциал-независимых ионных каналов (как в случае с периферической сенсибилизацией), что приводит к существенному снижению порога возбудимости нейронов.

Цитокины играют в процессе формирования ЦС весьма важную роль. С одной стороны, их появление в нервной ткани становится пусковым моментом для развития «нейронального воспаления» («neuroinflammation» в англоязычной литературе) и гиперпродукции нейромедиаторов и нейротрофических факторов, способствующих нейропластическим процессам. Так, ФНО α и ИЛ1 β активируют атроциты и микроглиальные клетки, вызывая их пролиферацию и симулируя ВСП, что приводит к экспрессии генов, кодирующих построение ферментов, ответственных за синтез провоспалительных медиаторов (напри-

мер, «каскада» эйкозаноидов: фосфолипазы A₂, ЦОГ2, матричной ПГЕ2-синтетазы). С другой стороны, цитокины сами способны оказывать влияние на проницаемость мембраны нейронов. В частности, как было отмечено выше, ИЛ1β и ИЛ6, взаимодействуя с рецепторами на поверхности нейрона – соответственно, рецептором ИЛ1 первого типа и рецептором семейства гликопротеинов (gp)130, – способны вызывать сенситизацию немиелинизированных нервных волокон [28–31].

Так, на биологических моделях было показано, что введение ИЛ6 внутривенно или непосредственно в ликвор приводит к появлению гипералгезии и аллодинии, т. е. непосредственно вызывает ЦС. При этом параллельное введение gp130 – растворимого рецептора ИЛ6, связывающего этот цитокин, полностью устраняет действие последнего на ноцицептивную систему [36–38]. Более того, нанесение раствора ФНОα и ИЛ1β на пластинку нейронов из изолированного участка спинного мозга значительно усиливало электрическую активность нервной ткани – частоту и амплитуду спонтанных возбуждающих постсинаптических токов (sEPSC). Этот эффект не был выражен у ИЛ6. В то же время этот цитокин (так же как ИЛ1) способен подавлять спонтанные ингибирующие постсинаптические токи (sIPSC) – естественный механизм защиты, препятствующий сенситизации нейронов и связанный с антиноцицептивным влиянием ГАМК-ергической и глицинергической систем [39].

Важным вопросом, касающимся влияния цитокинов на ЦНС, является возможность их проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Как известно, плотные контакты эндотелиальных клеток капилляров в ЦНС и макрофагальная активность перицитов препятствуют прохождению белковых макромолекул через ГЭБ [40]. Тем не менее цитокины, концентрация которых в плазме крови при ИВРЗ существенно повышена, могут оказывать влияние на нервные клетки и их окружение. Так, на поверхности эндотелиоцитов имеются рецепторы ИЛ6 (gp130), при взаимодействии с которыми запускаются ВСП (см. ниже) и происходит экспрессия генов, ответственных за появление медиаторов воспаления. В частности, это показано для экспрессии мРНК ЦОГ2 [41–43]. Следует учитывать, что астроциты имеют тесные контакты с эндотелиальными клетками (ЭК), поэтому повышение концентрации ПГЕ₂ «индуцирует» воспалительный ответ со стороны глиальных клеток, в том числе способствуя синтезу ФНОα, ИЛ1β и ИЛ6 уже локально, глиальными клетками и некоторыми типами нейронов. Влияние периферической гиперпродукции ИЛ6 на ЦНС хорошо прослеживается при развитии лихорадки, связанной с септическим процессом и нейровоспалительными процессами, такими как боковой амиотрофический склероз [43, 44].

Следует также учитывать, что воспалительная реакция (в том числе нейрогенное воспаление, связанное со стойкой ноцицептивной стимуля-

цией) способна повышать проницаемость ГЭБ и способствовать проникновению в нервную ткань находящихся в плазме цитокинов [45] (рис. 1).

Факторы, влияющие на развитие центральной сенситизации

Патологические процессы, сопровождающиеся системным воспалением, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и медиаторов, стойким возбуждением ноцицептивной системы, а также нарушением регуляции высшей нервной деятельности, способствуют развитию хронической боли и формированию феномена ЦС.

Одним из негативных коморбидных состояний, способствующих хронизации боли при РА, является ожирение [8]. Избыточная масса тела нередко отмечается у больных РА. Так, в работе M. George и соавт. [46] были представлены данные об индексе массы тела (ИМТ) в двух американских когортах больных РА – VARA (n=1652) и BC (n=451). Избыточная масса тела – ИМТ 30–35 кг/м² – была отмечена у 23 и 20% больных, явное ожирение – ИМТ ≥35 кг/м² – у 11 и 13%. Важно отметить, что уровень СРБ был достоверно выше у женщин с РА, имевших избыточную массу тела, в сравнении с больными РА с нормальным или низким ИМТ. В недавно опубликованном исследовании L. Dag и соавт. [47] число лиц с избыточной массой тела (ИМТ ≥30 кг/м²) среди 11 406 больных РА сравнивалось с их числом среди контрольной группы из 54 701 условно здорового человека, соответствующего по полу и возрасту (жители Израиля). Соотношение лиц с избыточной массой тела составило 33,4 и 31,6%, т. е. было выше у больных РА.

Жировая ткань является продуцентом широкого спектра биологически активных субстанций, в том числе провоспалительных цитокинов – адипокинов, которых сегодня известно более 50. К ним относятся такие молекулы, как лептин, висфатин, резистин, химерин и адипонектин, принимающие активное участие в регуляции воспалительного процесса и «работе» иммунокомпетентных

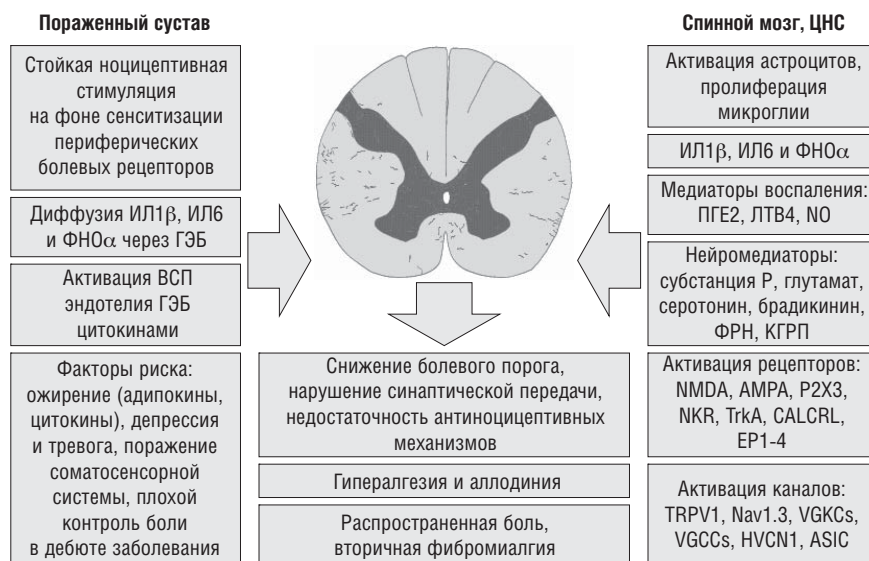


Рис. 1. Развитие ЦС при ИВРЗ.

ЛТ – лейкотриен, NMDA и AMPA – рецепторы глутамата, P2X3 – рецептор АТФ, NKR – рецептор субстанции P, Trk – рецептор ФРН, CALCRL – рецептор КГРП, EP – рецепторы ПГ, TRPV, Nav, VGKS, VGCC, HVCN, ASIC – различные катионные и анионные клеточные каналы

клеток. В последние годы обсуждается роль адипокинов в развитии иммунопатологического процесса при РА как фактора, влияющего на активность заболевания и скорость деструкции сустава. Так, лептин по своей структуре напоминает ИЛ6, причем одна из изоформ рецептора лептина Ob-Rb при активации «включает» провоспалительные ВСП: JAK-STAT и MAPK, стимулируя Th1-клетки и запуская продукцию ФНО α , ИЛ1 β и ЦОГ2. Подобно другим провоспалительным цитокинам, лептин может взаимодействовать с нейронами и их окружением, вызывая нейропластические процессы и способствуя развитию ЦС. Вообще влияние адипокинов на развитие боли показано при различных заболеваниях и патологических состояниях: при системных РЗ, остеоартрите, неспецифической боли в спине, послеоперационной боли и мигрени [48–53].

Помимо адипокинов, жировая ткань является постоянным источником неспецифической системной воспалительной активности. Причина этого – гипотрофность жировой ткани и некробиотические изменения, происходящие в адипоцитах вследствие нарушения метаболизма, гипоксии и токсического действия продуктов перекисного окисления липидов. Гибнущие адипоциты становятся продуцентами DAMP и «гипоксия-индуцированных молекул» (HIF1 α и HIF2 α) – плюрипотентных регуляторных субстанций, в том числе привлекающих моноциты. Кроме этого, адипоциты вырабатывают хемоаттрактант MCP-1/CCL2, также «притягивающий» моноцитарные клетки. Большие скопления активных M1-макрофагов в жировой ткани формируют характерные «коронноподобные» структуры, которые становятся настоящей фабрикой провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ6, стимулирующего синтез СРБ печеночными клетками [54, 55].

Еще одним важным фактором, который может влиять на развитие хронической боли при РА и ПсА, следует считать поражение соматосенсорной системы, возникающее при ИВРЗ. Речь идет о поли- и мононевропатии, связанной с активностью заболевания и возникающей в рамках системного васкулита (при поражении vasa nervorum), при туннельных синдромах (например, синдроме запястного канала) или сдавлении нервов массами амилоида [56–61]. Следует отметить, что, хотя при этой патологии поражение периферических нервов носит органический характер, постоянная болевая стимуляция приводит к активации нейроглии и развитию нейропластических процессов, «добавляя» к периферической невропатии элементы ЦС [62, 63].

Важнейшим элементом развития хронической боли при РЗ, без сомнения, следует считать психические нарушения – депрессию и тревожность [64]. Следует отметить, что депрессия является одним из наиболее частых коморбидных состояний при РА. Совсем недавно A. Luque Ramos и соавт. [65] представили данные анализа коморбидной патологии у 96 921 больного РА (жители Германии). Признаки депрессии были выявлены у 32% опрошенных пациентов, в то время как в контрольной группе (484 605 условно здоровых жителей) лишь у 20%, т. е. почти в 1,5 раза меньше. M. Husni [66] в обзоре, посвященном коморбидности при ПсА, приводит 4 исследования, в которых изучался данный вопрос (суммарно 4009 больных). Частота депрессивных/тревожных расстройств у этих больных колебалась от 13,8 до 27,2%.

Нужно отметить, что между иммуновоспалительным процессом и развитием депрессии имеется четкая патогенетическая связь [67]. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что развитие депрессии ассоциировано с «нейрональным воспалением», одной из центральных причин которого является активация микроглиального окружения нейронов. По сути, процесс, определяющий развитие психических нарушений, в основе которых лежит дисбаланс нейромедиаторов ЦНС (серотонинергической, адренергической и дофаминергической систем), очень близок процессу развития ЦС, нарушающей функцию ноцицептивной системы. Это изменение чувствительности нейронов и скорости синаптической передачи под влиянием цитокинов и медиаторов воспаления, вырабатываемых астроцитами, микроглиальными клетками и отдельными типами нейронов, а также приходящими «извне» (из плазмы крови при системном воспалении, через ГЭБ) [68, 69].

Имеются серьезные доказательства, подтверждающие связь системного воспаления и развития депрессии [70]. Так, V. Valkanova и соавт. [71] провели метаанализ серии исследований, в которых оценивалась взаимосвязь между уровнем СРБ (8 работ; n=14 832) и ИЛ6 (3 работы; n=3695) и выраженностью депрессии. Ассоциация с уровнем СРБ была достаточно четкой и оказалась менее выраженной для ИЛ6 (однако все же прослеживалась, средне-взвешенный нескорректированный размер эффекта $r'=0,045$, $p=0,007$). Следует отметить, что в более раннем методическом обзоре и метаанализе серии работ, выполненном M. Nowgen и соавт. [72], была показана статистически достоверная взаимосвязь между депрессией и уровнем СРБ, ИЛ6, а также ИЛ1 β .

Таким образом, хроническая боль и депрессия при ИВРЗ – два взаимосвязанных феномена, патогенез которых связан с функциональными изменениями нейронов, вызванными системной воспалительной реакцией.

Обсуждая факторы, влияющие на развитие ЦС при РА и ПсА, нельзя не уделить внимание малоизученному вопросу индивидуального восприятия боли. Боль – весьма субъективное ощущение, оценка которого зависит не только от степени повреждения ткани, но и от психоэмоциональных особенностей человека, вариантов болевой чувствительности (которая, в частности, связана с наличием отдельных вариантов и выраженности экспрессии генов, отвечающих за синтез и метаболизм нейромедиаторов), воспитания, а также своевременности и качества обезболивания на ранних стадиях заболевания [73, 74]. Так, J. Clark и соавт. [75], проведя обзор 9 исследований, посвященных этой теме, сделали вывод, что высокая чувствительность к боли в преморбидный период или в дебюте болезни, ее «соматизация» являются наиболее серьезными предикторами изменения центральной модуляции боли, создающими предпосылки для ее перехода в хроническую.

Центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Наличие ЦС приводит к хронизации боли, нарастанию ее интенсивности и появлению элементов дисфункции ноцицептивной системы. Клиническая диагностика этого состояния основывается на выявлении ряда специфических симптомов, а также ряда неврологических феноменов – прежде всего, гипералгезии и аллодинии. При появлении ЦС боль приобретает «невропатическую» окра-

ску: пациенты описывают ее как «стреляющую», «разрезающую», «холодящую», «как удар током» и др. Это так называемые «дескрипторы невропатической боли», для выявления которых разработаны и широко используются в клинической практике несколько опросников, в том числе валидированные в России DN4 и rainDETECT [2, 8, 76].

По данным многочисленных исследований, явные признаки ЦС определяются у 20–25% больных РА и ПсА. Одним из самых больших исследований этой проблемы стала работа S. Riefbjerg-Madsen и соавт. [77], которые оценили наличие признаков невропатической боли (с помощью опросника rainDETECT) у 7054 больных РА, ПсА и SpA. В целом по группе выраженность боли ≥ 30 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) была отмечена у 63% опрошенных. При этом признаки невропатической боли (вероятные: 13–18 баллов, определенные: ≥ 18 баллов по rainDETECT) были отмечены у 24 и 20%, 27 и 28%, 24 и 21% соответственно. Как видно из этого исследования, каждый пятый больной РА и каждый четвертый пациент с ПсА имел определенные симптомы, позволяющие говорить о связи боли с ЦС.

Интенсивность боли у пациентов с РА, имеющих признаки ЦС, существенно выше, чем у больных РА без этого феномена. Это хорошо иллюстрирует работа T. Martins Rocha и соавт. [76], изучивших клиническую характеристику 112 больных РА, 40% из которых имели признаки невропатической боли по опроснику LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms) и 28% – по rainDETECT. Наличие признаков невропатической боли ассоциировалось с более высоким уровнем боли по ВАШ, функциональными нарушениями (НАQ), большим числом болезненных суставов (ЧБС) и более высоким значением DAS28-СРБ. Но при этом различия по уровню маркеров воспаления – СОЭ, уровня СРБ и числа воспаленных суставов – между пациентами с признаками невропатической боли и без таковых не было.

Аналогичные данные были получены Y. Lee и соавт. [78], которые оценили состояние 139 больных РА, прошедших количественное сенсорное тестирование, включавшее определение болевых порогов на давление в различных областях. Низкий болевой порог и высокая временная суммация (феномен «взвинчивания») достоверно ассоциировались с более высокой активностью РА по CDAI, общей оценкой состояния пациентом и исследователем, а также большим ЧБС ($p \leq 0,05$).

Высокая болевая чувствительность, связанная с ЦС, приводит к формированию у пациентов с ИВРЗ феномена «распространенной боли» («widespread pain») – спонтанных или вызванных небольшим воздействием болевых ощущений в различных участках тела, не связанных с пораженными суставами. Так, по данным M. Andersson и соавт. [79], среди 1910 больных РА хроническая распространенная боль определялась у 46%. В недавно опубликованном исследовании A. Vilberg и соавт. [80] у 102 женщин с длительностью болезни ≤ 20 мес распространенная боль (оценка с помощью критерия ACR 2010 г.) отмечалась у 35,9%. Наличие этого синдрома сопровождалось более высокой активностью по DAS28, большим ЧБС, интенсивностью боли, утомляемостью и высоким значением НАQ.

По сути дела, появление распространенной боли формирует при РА и ПсА картину вторичной фибромиалгии (ФМ) [18, 81]. ФМ – синдром, характеризующийся распространенной болью и повышенной чувствительно-

стью к механическому воздействию. Хотя этиология ФМ неизвестна, а патогенез до конца не изучен, тем не менее не вызывает сомнений, что в основе формирования клинических проявлений этого синдрома лежит обусловленный генетическими и внешнесредовыми факторами дисбаланс выработки нейромедиаторов в ЦНС, приводящий к формированию ЦС. Гиперчувствительность ЦНС к внешним воздействиям, возникающая при этом синдроме, определяет не только нарушение ноцицепции, но и дисфункцию многих других систем организма. Поэтому для ФМ характерны психические нарушения (депрессия, тревожность, нарушения сна), мигрень, хроническая слабость, дисфункция нижнечелюстного сустава, синдром раздраженной кишки, синдром раздраженного мочевого пузыря и др. [82]. Современная концепция ФМ четко обозначена в 2017 г. M. Dougados: «Фибромиалгию больше не следует рассматривать просто как физическое проявление психологического дистресса, а следует – как синдром центральной и периферической болевой гиперчувствительности, который является вторичным, в некоторых случаях, по отношению к хроническому воспалению» [83].

Популяционная частота изолированной (не ассоциированной с другими РЗ) ФМ составляет примерно 2% [84]. Однако у больных РА и ПсА этот синдром встречается гораздо чаще. По данным ряда исследований, при РА частота ФМ может достигать 10–30% [83].

Например, в работе S. Provan и соавт. [85] 10-летнее наблюдение когорты больных РА ($n=502$) позволило выявить ФМ у 9 и 30% соответственно по критериям ACR 1990 и 2011 гг. Пациенты, имевшие сочетание РА и ФМ, имели более выраженную боль, большее ЧБС и более высокие показатели активности болезни по стандартным индексам (в частности, DAS28).

В недавно опубликованном исследовании K. Shah и соавт. [86] среди 94 302 больных ПсА (США, наблюдение с 2008 по 2015 г.) наличие диагноза ФМ как коморбидного заболевания было отмечено у 16,6%. Отмечается, что комбинация данных заболеваний может стать серьезной диагностической проблемой, поскольку клиническая картина ФМ (распространенная боль) может «маскироваться» множественной энтезопатией, характерной для ПсА [87].

Хотя ФМ многими авторами рассматривается как коморбидное состояние, по всей видимости, этот синдром развивается уже на фоне длительного течения РА и ПсА, т. е. носит вторичный характер. К сожалению, имеются лишь единичные работы, в которых изучалась частота ФМ у больных в дебюте РА. Тем больший интерес вызывают данные, полученные Y. Lee и соавт. [88], которые оценили наличие признаков «вторичной» ФМ в когорте 1487 больных ранним артритом. Частота ФМ оказалась очень низкой – в сравнении с исследованиями, основанными на анализе групп больных с многолетним течением РА, – всего 6,77 случая на 100 пациенто-лет. Более того, в первые 12–24 мес после постановки диагноза и начала лечения частота ФМ снизилась до 3,58 на 100 пациенто-лет. При этом предикторами ФМ были выраженность боли и психические нарушения – отношение рисков 2,01 (95% ДИ 1,17–3,46) и 1,99 (95% ДИ 1,09–3,62).

Присутствие ФМ существенно осложняет ведение больных РА. Так, F. Salaffi и соавт. [89] показали, что при длительном наблюдении 112 больных РА ремиссия по SDAI на фоне 6-месячной терапии БПВП (в том числе ГИБП) была достигнута у 20,4%. При этом ремиссия не

развилась ни у одного из больных, имевших сочетание РА и ФМ (17,1%).

В этом плане весьма показательны данные P. Lage-Hansen и соавт. [90], которые наблюдали группу из 162 больных РА, 15,4% из которых имели признаки ФМ. Было показано, что пациенты с сочетанием РА и ФМ в 2 раза чаще требовали лечения с использованием ГИБП (64%), чем пациенты с РА без ФМ (32%). При этом активность РА по индексу DAS28 достоверно выше при сочетанной патологии: 4,4 и 2,9 ($p < 0,001$). Однако более высокая активность в данном случае определялась лишь субъективными параметрами: большим ЧБС и оценкой общего самочувствия по ВАШ.

Любопытно, что S. Silverman и соавт. [91] смогли представить большое значение проблемы сочетания РА и ФМ даже в денежном эквиваленте. Они провели расчет стоимости лечения 14 034 больных ФМ, 7965 больных РА и 331 больного, имевшего сочетание этих заболеваний. Оказалось, что средние затраты на медицинскую помощь при ФМ и РА практически не различались и составили 10 911 \$ и 10 716 \$ соответственно. При сочетании болезней затраты были почти в 2 раза больше — в среднем 19 395 \$.

Еще одним подтверждением влияния системного воспалительного процесса при РЗ на центральные механизмы боли является определение активности различных структур головного мозга (нейровизуализация) с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [92–94].

Системная воспалительная реакция вызывает активацию ЦНС, причем тех ее отделов, которые ответственны за эмоциональную реакцию и психическое поведение. Этот факт был показан, в частности, в работе N. Eisenberger и соавт. [95]. Они провели внутривенную фМРТ 36 добровольцам, которым за 2 ч до исследования был внутривенно введен эндотоксин (вызывающий системный воспалительный ответ, сопровождающийся гиперпродукцией ИЛ6) или плацебо (ПЛ). Полученные результаты показали, что у добровольцев-женщин, получивших эндотоксин, повышение уровня ИЛ6 ассоциировалось с нарастанием нейронной активности в дорсальной передней поясной коре и передней островковой доле. Эти отделы участвуют в восприятии боли и формировании депрессивного поведения. Любопытно, что у добровольцев-мужчин этот эффект не наблюдался.

Очень важные данные были получены A. Schrepf и соавт. [96], которые провели функциональную и структурную МРТ у 54 больных РА. Было показано, что более высокая воспалительная активность ассоциировалась с активацией связей между нижней теменной долей, медиальной префронтальной корой и множественными сетями головного мозга. Дисфункция этих отделов связана с усталостью, болью и когнитивными нарушениями. Аналогичная нейровизуализационная картина определялась при повторном фМРТ через 6 мес. Авторы данного исследования предполагают, что активация данных областей головного мозга на фоне воспалительной активности может способствовать формированию изменений функции ЦНС, которые отмечаются при РА.

К. Wartolowska и соавт. [97] оценили фМРТ-картину у 31 пациента с РА и 25 здоровых добровольцев. Они выявили при РА изменения подкоркового серого вещества, особенно выраженные в базальных ядрах — хвостом

и прилежащем. Активация этих отделов, в том числе отвечающих за формирование эмоций, может отражать длительное восприятие боли.

Анальгетический эффект генно-инженерных биологических препаратов

В последние полтора десятилетия возможности лечения РЗ кардинальным образом изменились. В руках врачей появился чрезвычайно мощный инструмент терапевтического воздействия — «таргетные» фармакологические препараты, которые позволяют избирательно блокировать гуморальные факторы или определенные субпопуляции клеток, играющие ключевую роль в развитии иммунного воспаления. Это ГИБП, представляющие собой моноклональные антитела или растворимые рецепторы, блокирующие цитокины и рецепторные образования на поверхности клеток, а также таргетные синтетические БПВП, такие как ингибиторы Янус-киназы (JAK) [98, 99].

Их применение занимает одно из центральных мест в современной системе ведения пациентов с ИВРЗ, основанной на принципе «Тreat to Target» («Лечение до достижения цели») и позволяющей добиться ремиссии или стойкой низкой активности. Разумеется, ГИБП рассматривается как «стратегическое» средство, использование которого может остановить прогрессирование заболевания. Поэтому оценка их эффективности носит комплексный характер и включает анализ стандартных индексов активности (таких как DAS28, SDAI, CDAI и др.), инструментальные методы определения деструкции суставов и, в идеале, динамику специфических биомаркеров, отражающих иммунные нарушения [98, 99].

С другой стороны, в реальной практике таргетная терапия назначается больным с тяжелым, агрессивным течением РЗ, у которых не было достаточного «ответа» на синтетические БПВП. Это пациенты, которые испытывают серьезные страдания, и прежде всего — выраженную боль.

Поэтому ведущие эксперты считают необходимым включать в оценку действия ГИБП и «таргетных» синтетических БПВП выраженность и скорость уменьшения симптомов, вызывающих наибольшее беспокойство больных. Это так называемые «patient-reported outcomes» (PRO; оценка результатов лечения пациентом), где одну из принципиальных позиций занимает динамика интенсивности боли [100, 101].

Действительно, ГИБП обладают выраженным анальгетическим потенциалом. Это демонстрирует, в частности, метаанализ 17 РКИ, в которых изучалось влияние различных ГИБП (в сравнении с ПЛ и метотрексатом — МТ) на PRO при РА. Было показано, что монотерапия ингибиторами ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб — АДА, этанерцепт) и ингибитором ИЛ6 тоцилизумабом (ТЦЗ) через 24 нед привела к снижению выраженности боли в среднем на 20,17 (95% ДИ 12,33–29,73) и 31,28 (95% ДИ 18,7–45,2) мм ВАШ. Комбинированное применение с МТ ингибиторов ФНО α , абатацепта и ТЦЗ обеспечило лучший результат: боль в среднем снизилась на 32,53 (95% ДИ 13,46–52,09), 37,63 (95% ДИ 6,71–67,22) и 30,71 (95% ДИ 15,4–46,97) мм ВАШ [102].

Большой интерес в плане высокого анальгетического потенциала представляет применение ТЦЗ. Его «мишень» — ИЛ6, цитокин с выраженным провоспалительным потенциалом и множественными плейотропными эффектами, оказывающий влияние на многие функции челове-

ческого организма. Как было отмечено выше, ИЛ6 в значительной степени влияет на развитие хронической боли при РЗ, способствуя периферической и центральной сенситизации [103, 104].

ТЦЗ – как в виде монотерапии, так и в классической комбинации с МТ – показал себя эффективным БПВП, который быстро и в значительной степени подавляет системное воспаление при РА. По результатам серии международных исследований и их метаанализа, применение ТЦЗ существенно снижает активность РА и позволяет достичь клинической ремиссии [105, 106]. При этом ТЦЗ вполне ожидаемо демонстрировал выраженное обезболивающее действие.

Очень быстрый анальгетический эффект ТЦЗ был показан в РКИ III фазы RADIATE, в ходе которого 489 больных с активным РА в течение 24 нед получали ТЦЗ 4 и 8 мг/кг (внутривенные инфузии 1 раз в 4 нед) или ПЛ, в комбинации с МТ. Преимущество ТЦЗ проявилось уже в первые 2 нед после первого введения препарата: уменьшение боли в среднем составило 7; 11 и 2 мм ВАШ соответственно. К 24-й неделе терапии суммарное снижение боли составило 21,0; 32,5 и 8,6 мм соответственно [107].

Близкие данные были показаны в РКИ ROSE, в ходе которого больные активным РА, принимавшие стабильную дозу БПВП (преимущественно МТ), в течение 24 нед получали ТЦЗ 8 мг/кг (n=412) или ПЛ (n=207). Через 4 нед число больных с «ответом» ACR20 в группе ТЦЗ было достоверно выше, чем в группе ПЛ: 34 и 18%. Однако наиболее интересной частью этого исследования стала оценка в небольшой группе больных (n=62) динамики основных симптомов через 7 дней после первой инфузии ТЦЗ или ПЛ. Различия в динамике интенсивности боли оказались явным и достоверным: в среднем –12,3 и +1,4 мм ВАШ ($p<0,05$) [108].

Быстрый эффект ТЦЗ подтверждают данные открытого российского исследования ЛОРНЕТ (n=201). Уже после первой инфузии препарата среднее значения индекса DAS28 снизилось с 6,7 до 4,6, SDAI – с 41,8 до 24,6, CDAI – с 39,2 до 23,6. В дальнейшем результаты лечения нарастали и достигли максимума к концу периода наблюдения (24 нед). За время лечения среднее значение интенсивности боли снизилось с 66 до 18 мм ВАШ, среднее ЧБС уменьшилось с 16 до 2 [109].

Субгрупповой анализ эффективности первого введения ТЦЗ (n=43) показал значительное снижение интенсивности боли в течение первых 4 нед: с 66 до 37 мм ВАШ. ЧБС за этот период уменьшилось с 13 до 8 [110].

Анальгетический потенциал ТЦЗ превосходит действие ингибиторов ФНО α . Это демонстрирует, в частности, открытое международное исследование, в ходе которого проводилось сравнение эффективности ТЦЗ и ингибиторов ФНО α у пациентов с неадекватным ответом на с-БПВП. Общую группу составили 1216 больных, 35% получали ТЦЗ, 65% – ингибиторы ФНО (этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаб пггол, голимумаб), большинство – в комбинации с МТ. Суммарно результат лечения был лучше при приеме ТЦЗ: например, снижение значения индекса CDAI при использовании этого препарата превосходило контроль через 24 и 52 нед на 3,48 и 4,6 ($p<0,001$). В отношении динамики боли ТЦЗ также демонстрировал преимущество в сравнении с ингибиторами ФНО α : через 24 нед интенсивность боли снизилась в среднем на 29,3 и 23,7 мм, через 52 нед – на 32,9 и 23,2 мм ($p<0,001$) [111].

ЯК-СТАТ и развитие хронической боли: новая «мишень» таргетной терапии

Один из ключевых ВСП связан с семейством ферментов ЯК, через которые реализуется действие многих цитокинов. Связывание цитокина с ЯК-содержащим рецептором приводит к фосфорилированию аминокислоты тирозина, входящей в структуру рецептора, и изменению его пространственной конформации, что делает возможным его контакт с фактором транскрипции – цитоплазматическим белком STAT (Signal transducer and activator of transcription). При этом, в свою очередь, происходит фосфорилирование STAT и его перемещение в ядро клетки, где он активирует транскрипцию ряда генов [8, 112].

ВСП, основанный на взаимодействии Янус-киназы ЯК1, ЯК2, ЯК3 и тирозин-киназы TYR2, а также 7 белков STAT – STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6, осуществляет передачу биологического сигнала от множества мембранных рецепторов цитокинов (как про-, так и противовоспалительных) и факторов роста. Тем самым путь ЯК-СТАТ принимает участие в регуляции самых различных биологических процессов, проходящих в организме: иммунных реакциях, пролиферации и дифференциации клеток, апоптоза, синтеза нейромедиаторов и др. [8, 112–114].

Контроль выраженности и длительности активности ВСП ЯК-СТАТ осуществляется различными эндогенными механизмами, которые включают блокаду рецепторного канала ЯК микровезикулами с последующим разрушением этого фермента протеазами, связь с особыми белками – регуляторами SOCS (suppressor of cytokine signaling), посттрансляционными модификациями STAT-белков и дефосфорилированием с помощью протеинтирозинфосфатаз (РТР) [8, 112–114].

ВСП ЯК-СТАТ играет важнейшую роль в активации воспалительного каскада, в том числе связанного с нейрогенным воспалением, пролиферации астроцитов и микроглиальных клеток и синтезе последними ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , нейротрофических факторов и медиаторов воспаления, таких как ПГЕ2 [115–118].

В отличие от ФНО α и ИЛ1 β , влияние которых реализуется через другие ВСП, путь ЯК-СТАТ критически важен для реализации провоспалительного эффекта ИЛ6. Специфический рецептор ИЛ6 gp130 индуцирует ЯК1- и ЯК2-опосредованное фосфорилирование STAT1 и STAT3. При этом STAT3 выполняет передачу провоспалительного стимула ИЛ6 в клетках спинного мозга и ЦНС. Так, на биологических моделях было показано, что блокада активности ЯК-СТАТ3 препятствовала значительному снижению болевых порогов и развитию механической аллодинии, вызванной интратекальным введением ИЛ6. Таким образом, активация ВСП ЯК-СТАТ может рассматриваться как один из ключевых моментов развития ЦС при ИВРЗ, при которых отмечается значительное повышение продукции ИЛ6 [8, 119, 120].

Соответственно, блокада данного ВСП позволяет в значительной степени снижать активность иммунного воспаления и препятствовать развитию цитокин-опосредованного механизма хронизации боли. В связи с этим большой интерес представляет оценка анальгетического потенциала ингибиторов ЯК, которые активно используются для лечения ИВРЗ – РА и ПсА [121].

Наиболее известным представителем этой лекарственной группы является тофацитиниб (ТОФА) — обратимый селективный ингибитор JAK1/3 и TYK2. Для изучения клинических достоинств ТОФА была проведена серия РКИ и открытых исследований, в которых он сравнивался с ПЛ и ГИБП при активном РА. Результаты этих работ представлены в нескольких метаанализах и методических обзорах. Согласно полученным данным, ТОФА в стандартной дозировке (5 мг 2 раза в день) — как в качестве монотерапии, так и в комбинации с МТ и другими БПВП — существенно превосходил по снижению активности РА (критерии ответа ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, HAQ и др.) ПЛ и как минимум не уступал по этим параметрам ГИБП [112, 122–124]. ТОФА обладает удовлетворительным профилем безопасности. По данным S. Cohen и соавт. [125], недавно представивших метаанализ 19 исследований ТОФА при РА (n=6194, суммарно 19 406 пациенто-лет), этот препарат может повышать риск развития онкологических заболеваний и оппортунистических инфекций (герпес, туберкулез). Однако этот риск соответствует аналогичному при использовании большинства ГИБП.

ТОФА показал себя эффективным средством для лечения ПсА [126]. Недавно опубликованный обзор T.S. Wang и T.F. Tsai [127] представляет данные РКИ III фазы OPAL BROADEN, OPAL BEYOND и открытого исследования OPAL BALANCE, в которых ТОФА в дозе 5 и 10 мг 2 раза в день сравнивался с ПЛ и АДА. Число больных, получавших ТОФА, в РКИ составило 475, АДА — 106, ПЛ — 236. Открытое исследование включало 680 больных, получавших ТОФА. Суммарно эффективность ТОФА была достоверно выше, чем ПЛ, и не уступала ингибитору ФНО: ACR20 через 2 мес был достигнут у 47,0–69,5; 23,7–33,3 и 51,9% соответственно. Кроме влияния на общую активность, ТОФА снижает выраженность периферических артритов, кожного псориаза, энтезопатии и дактилита.

Однако в свете проблемы, которая обсуждается в настоящем обзоре, наибольший интерес представляют данные, касающиеся влияния ТОФА на боль. И такая информация имеется в ряде публикаций, в которых оценивается эффективность этого препарата согласно «результатам лечения по мнению пациента». Так, E. Воусе и соавт. [128] провели метаанализ 11 РКИ, в которых сравнивалась эффективность ТОФА в различных дозах в виде монотерапии или в комбинации с БПВП (n=4901), с ПЛ, БПВП и АДА (n=785), и одного длительного,

48-месячного открытого исследования ТОФА (n=4102) при РА (рис. 2). Было показано, что по выраженности обезболивающего эффекта ТОФА превосходил ПЛ и АДА. Так, через 12 нед лечения уменьшение боли (по ВАШ) на фоне приема ТОФА 5 мг 2 раза в день составило 45–54%, АДА — 30–32%, ПЛ — 15–29%.

G. Wallenstein и соавт. [129] оценили влияние ТОФА на боль в двух РКИ, где этот препарат использовался в качестве монотерапии и в комбинации с БПВП и сравнивался с ПЛ. Уже через 2 нед лечения различия в обезболивающем эффекте были значимы: на фоне приема ТОФА 5 мг 2 раза в день в качестве монотерапии интенсивность боли снизилась на 12 мм, при комбинированной терапии — на 17 мм; в группах ПЛ — на 7,5 и 8 мм ВАШ.

Весьма показательны данные J. Кгемер и соавт. [130], которые сравнили эффективность трех доз ТОФА и ПЛ у 264 больных активным РА с неадекватным ответом на МТ или ГИБП. При использовании ТОФА 5 мг 2 раза в день уменьшение боли через 6 нед терапии составило 34,2 мм, ПЛ — только 9,9 мм ВАШ. Важно отметить, что значимое улучшение состояния (ACR20) на фоне приема ТОФА было отмечено уже в первые дни лечения: через 7 дней — у 27%, через 14 дней — у 50% (в группе ПЛ — 11 и 20%).

Заключение

Эффективный контроль хронической боли — одна из наиболее важных и сложных задач, возникающих при ведении больных с ИВРЗ. Патогенез хронической боли связан с различными механизмами, среди которых большое значение придается феномену ЦС. Его развитие определяется нейропластическими изменениями в нейронах задних рогов спинного мозга и вышележащих отделов нервной системы, возникающими на фоне длительно существующей ноцицептивной боли и системного воспаления. Эти изменения связаны с реакцией нейроглии, локальной гиперпродукцией цитокинов, медиаторов воспаления и нейротрофических факторов («нейрогенное воспаление»). Биологическая основа ЦС — повышение чувствительности ноцицептивной системы к болевым и неболевым стимулам, вызванное активацией ряда цитоплазматических каналов нейронов и изменением их трансмембранного потенциала, а также нарушением баланса нейромедиаторов. Подтверждением наличия ЦС является нередкое развитие у больных РА и ПсА «распространенной боли», а также вторичной фибромиалгии. Эффективная терапия синтетическими и биологическими БПВП способна снижать интенсивность хронической боли при РЗ. Особый интерес представляет участие в патогенезе ЦС внутриклеточного сигнального пути, связанного с системой JAK-STAT. Это возможная «мишень» для фармакотерапии боли при ИВРЗ и дополнительное обоснование для использования ингибиторов JAK, таких как ТОФА, в комплексной терапии РА и ПсА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

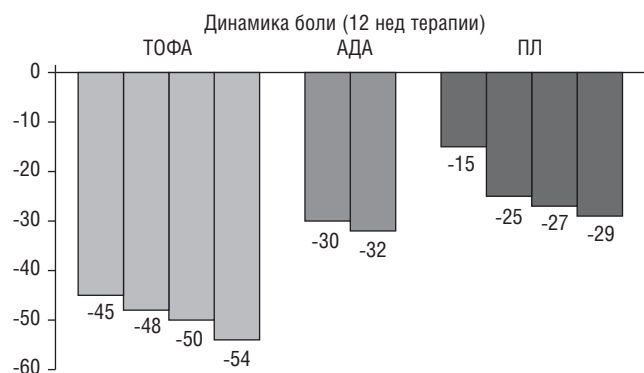


Рис. 2. Анальгетический эффект ТОФА в сравнении с ПЛ и АДА (метаанализ 12 исследований при РА, адаптировано из работы E. Воусе и соавт. [128])

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.]. ISBN 978-5-9704-4261-6.
- Лила АМ, Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):685-91 [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):685-91 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691
- Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jan;15(1):300. doi: 10.1007/s11926-012-0300-4
- Borenstein D, Altman R, Bello A, et al. American College of Rheumatology Pain Management Task Force. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):590-9. doi: 10.1002/acr.20005
- Eriksson JK, Johansson K, Askling J, Neovius M. Costs for hospital care, drugs and lost work days in incident and prevalent rheumatoid arthritis: how large, and how are they distributed? *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):648-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204080. Epub 2013 Dec 9.
- Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):738-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311. Epub 2014 Jan 9.
- Jobski K, Luque Ramos A, Albrecht K, Hoffmann F. Pain, depressive symptoms and medication in German patients with rheumatoid arthritis – results from the linking patient-reported outcomes with claims data for health services research in rheumatology (PROCLAIR) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jul;26(7):766-74. doi: 10.1002/pds.4202. Epub 2017 Mar 26.
- Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets – A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215. eCollection 2018.
- Lee YC, Cui J, Lu B, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 8;13(3):R83. doi: 10.1186/ar3353
- Ishida M, Kuroiwa Y, Yoshida E, et al. Residual symptoms and disease burden among patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review. *Mod Rheumatol*. 2018 Sep;28(5):789-99. doi: 10.1080/14397595.2017.1416940. Epub 2018 Jan 11.
- Kilic G, Kilic E, Nas K, et al. Residual symptoms and disease burden among patients with psoriatic arthritis: is a new disease activity index required? *Rheumatol Int*. 2019 Jan;39(1):73-81. doi: 10.1007/s00296-018-4201-3. Epub 2018 Nov 13.
- Van Mens LJJ, van de Sande MGH, van Kuijk MGH, et al. Ideal target for psoriatic arthritis? Comparison of remission and low disease activity states in a real-life cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017;77(2):251-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211998
- Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015 Feb 26;160(5):816-27. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010
- Kato J, Svensson CI. Role of extracellular damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) as mediators of persistent pain. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:251-79. doi: 10.1016/bs.pmbts.2014.11.014. Epub 2015 Jan 30.
- Zhang H, Li F, Li WW, et al. The inflammasome as a target for pain therapy. *Br J Anaesth*. 2016 Dec;117(6):693-707.
- Smith-Edwards KM, DeBerry JJ, Saloman JL, et al. Profound alteration in cutaneous primary afferent activity produced by inflammatory mediators. *Elife*. 2016 Nov 2;5. pii: e20527. doi: 10.7554/eLife.20527
- Lukacs M, Haanes KA, Majlath Z, et al. Dural administration of inflammatory soup or Complete Freund's Adjuvant induces activation and inflammatory response in the rat trigeminal ganglion. *J Headache Pain*. 2015;16:564. doi: 10.1186/s10194-015-0564-y. Epub 2015 Sep 2.
- Zhang A, Lee YC. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Oct;16(5):603-10. doi: 10.1007/s11914-018-0473-5
- Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):470. doi: 10.1186/s13075-014-0470-8
- Gouin O, L'Hérodelle K, Lebonvallet N, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*. 2017 Sep;8(9):644-61. doi: 10.1007/s13238-017-0395-5. Epub 2017 Mar 31.
- Habib AM, Wood JN, Cox JJ. Sodium channels and pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:39-56. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2_3
- Lahoria R, Pittcock SJ, Gadoth A, et al. Clinical-pathologic correlations in voltage-gated Kv1 potassium channel complex-subtyped autoimmune painful polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2017 Apr;55(4):520-5. doi: 10.1002/mus.25371. Epub 2017 Feb 13.
- Sekiguchi F, Tsubota M, Kawabata A. Involvement of Voltage-Gated Calcium Channels in Inflammation and Inflammatory Pain. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(8):1127-34. doi: 10.1248/bpb.b18-00054
- Hong L, Pathak MM, Kim IH, et al. Voltage-sensing domain of voltage-gated proton channel Hv1 shares mechanism of block with pore domains. *Neuron*. 2013 Jan 23;77(2):274-87. doi: 10.1016/j.neuron.2012.11.013
- Deval E, Gasull X, Noël J, et al. Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain. *Pharmacol Ther*. 2010 Dec;128(3):549-58. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.08.006. Epub 2010 Aug 31.
- Gong N, Park J, Luo ZD. Injury-induced maladaptation and dysregulation of calcium channel $\alpha 2 \delta$ subunit proteins and its contribution to neuropathic pain development. *Br J Pharmacol*. 2018 Jun;175(12):2231-43. doi: 10.1111/bph.13930. Epub 2017 Aug 1.
- Palhares MR, Silva JF, Rezende MJS, et al. Synergistic antinociceptive effect of a calcium channel blocker and a TRPV1 blocker in an acute pain model in mice. *Life Sci*. 2017 Aug 1;182:122-8. doi: 10.1016/j.lfs.2017.06.018. Epub 2017 Jun 16.
- Richter F, Natura G, Loeser S, et al. Tumor necrosis factor (TNF) causes persistent sensitization of joint nociceptors for mechanical stimuli. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3806-14. doi: 10.1002/art.27715
- Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE, et al. Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Res*. 1994;654:15-26. doi: 10.1016/0006-8993(94)91566-0
- Ebbinghaus M, Uhlig B, Richter F, et al. The role of interleukin-1 β in arthritic pain: main involvement in thermal but not in mechanical hyperalgesia in rat antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3897-907. doi: 10.1002/art.34675
- Richter F, Natura G, Ebbinghaus M, et al. Interleukin-17 sensitizes joint nociceptors for mechanical stimuli and contributes to arthritic pain through neuronal IL-17 receptors in rodents. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4125-34. doi: 10.1002/art.37695
- Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):216-41. doi: 10.1002/ejp.1140. Epub 2017 Nov 5.

33. Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ, et al. Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain. *Neuron*. 2018 Dec 19;100(6):1292-311. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.009
34. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, et al. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anesth Analg*. 2007;104:949-54. doi: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27
35. McCrory C, Fitzgerald D. Spinal prostaglandin formation and pain perception following thoracotomy: a role for cyclooxygenase-2. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1321-7. doi: 10.1378/chest.125.4.1321
36. Zhang JC, Yao W, Dong C, et al. Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut-microbiota-brain axis. *Transl Psychiatry*. 2017 May 30;7(5):e1138. doi: 10.1038/tp.2017.112
37. Wakabayashi H, Kato S, Nagao N, et al. Interleukin-6 Inhibitor Suppresses Hyperalgesia Without Improvement in Osteoporosis in a Mouse Pain Model of Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2019 Jan 21. doi: 10.1007/s00223-019-00521-4 [Epub ahead of print].
38. Vazquez E, Kahlenbach J, Segond von Banchet G, et al. Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain in the rat. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2233-42. doi: 10.1002/art.34384
39. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci*. 2008 May 14;28(20):5189-94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3338-07.2008
40. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat*. 2002 Jun;200(6):629-38. doi: 10.1046/j.1469-7580.2002.00064.x
41. Eskilsson A, Mirrasekhian E, Dufour S. Immune-induced fever is mediated by IL-6 receptors on brain endothelial cells coupled to STAT3-dependent induction of brain endothelial prostaglandin synthesis. *J Neurosci*. 2014 Nov 26;34(48):15957-61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3520-14.2014
42. König C, Morch E, Eitner A. Involvement of Spinal IL-6 Trans-Signaling in the Induction of Hyperexcitability of Deep Dorsal Horn Neurons by Spinal Tumor Necrosis Factor-Alpha. *J Neurosci*. 2016 Sep 21;36(38):9782-91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4159-15.2016
43. Wilhelms DB, Kirilov M, Mirrasekhian E. Deletion of prostaglandin E2 synthesizing enzymes in brain endothelial cells attenuates inflammatory fever. *J Neurosci*. 2014 Aug 27;34(35):11684-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1838-14.2014
44. Garbuzova-Davis S, Ehrhart J, Sanberg PR, Borlongan CV. Potential Role of Humoral IL-6 Cytokine in Mediating Pro-Inflammatory Endothelial Cell Response in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 31;19(2). pii: E423. doi: 10.3390/ijms19020423
45. Rochfort KD, Cummins PM. The blood-brain barrier endothelium: a target for pro-inflammatory cytokines. *Biochem Soc Trans*. 2015 Aug;43(4):702-6. doi: 10.1042/BST20140319. Epub 2015 Aug 3.
46. George MD, Giles JT, Katz PP, et al. Impact of Obesity and Adiposity on Inflammatory Markers in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Dec;69(12):1789-98. doi: 10.1002/acr.23229. Epub 2017 Nov 6.
47. Dar L, Tiosano S, Watad A, et al. Are obesity and rheumatoid arthritis interrelated? *Int J Clin Pract*. 2018 Jan;72(1). doi: 10.1111/ijcp.13045. Epub 2017 Dec 12.
48. Mullen M, Gonzalez-Perez RR. Leptin-Induced JAK/STAT Signaling and Cancer Growth. *Vaccines (Basel)*. 2016 Jul 26;4(3). pii: E26. doi: 10.3390/vaccines4030026
49. Abella V, Scotece M, Conde J, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Feb;13(2):100-9. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209. Epub 2017 Jan 5.
50. Chang KT, Lin YL, Lin CT, et al. Leptin is essential for microglial activation and neuropathic pain after preganglionic cervical root avulsion. *Life Sci*. 2017 Oct 15;187:31-41. doi: 10.1016/j.lfs.2017.08.016. Epub 2017 Aug 16.
51. Fatel ECS, Rosa FT, Simao ANC, Dichi I. Adipokines in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018 Aug 15;58(1):25. doi: 10.1186/s42358-018-0026-8
52. Hozumi J, Sumitani M, Nishizawa D, et al. Resistin Is a Novel Marker for Postoperative Pain Intensity. *Anesth Analg*. 2018 Apr 11. doi: 10.1213/ANE.0000000000003363 [Epub ahead of print].
53. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014 Dec;38(12):2577-83. doi: 10.1007/s00264-014-2416-9. Epub 2014 Jul 9.
54. Da Cruz Fernandes IM, Pinto RZ, Ferreira P, Lira FS. Low back pain, obesity, and inflammatory markers: exercise as potential treatment. *J Exerc Rehabil*. 2018 Apr 26;14(2):168-74. doi: 10.12965/jer.1836070.035. eCollection 2018 Apr.
55. Gonzalez FJ, Xie C, Jiang C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Dec;15(1):21-32. doi: 10.1038/s41574-018-0096-z
56. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):841-4. doi: 10.1007/s10067-007-0804-x. Epub 2007 Dec 15.
57. Karaca Umay E, Gurcay E, Karsli PB, Cakci A. Sensory disturbance and polyneuropathy in rheumatoid arthritis patients with foot deformity. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016 May-Jun;56(3):191-7. doi: 10.1016/j.rbre.2015.08.010. Epub 2015 Sep 8.
58. Sim MK, Kim DY, Yoon J, et al. Assessment of peripheral neuropathy in patients with rheumatoid arthritis who complain of neurologic symptoms. *Ann Rehabil Med*. 2014 Apr;38(2):249-55. doi: 10.5535/arm.2014.38.2.249. Epub 2014 Apr 29.
59. Филатова ЕС, Эрдес ШФ. Полиневропатия при ревматоидном артрите: значение в патогенезе болевого синдрома. *Русский медицинский журнал*. 2017;(7):470-3 [Filatova ES, Erdes ShF. Polyneuropathy in rheumatoid arthritis: importance in the pathogenesis of pain syndrome. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2017;(7):470-3 (In Russ.)]
60. Narayanaswami P, Chapman KM, Yang ML, Rutkove SB. Psoriatic arthritis-associated polyneuropathy: a report of three cases. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2007 Sep;9(1):248-51. doi: 10.1097/CND.0b013e31814839d6
61. Vladimirova N, Jespersen A, Bartels EM, et al. Pain Sensitisation in Women with Active Rheumatoid Arthritis: A Comparative Cross-Sectional Study. *Arthritis*. 2015;2015:434109. doi: 10.1155/2015/434109. Epub 2015 Jul 21.
62. Wang D, Couture R, Hong Y. Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2014 Apr 5;728:59-66. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.057. Epub 2014 Feb 6.
63. Greig M, Tesfaye S, Selvarajah D, Wilkinson ID. Insights into the pathogenesis and treatment of painful diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:559-78. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00037-0
64. Harth M, Nielson WR. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Jan 23. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675 [Epub ahead of print].
65. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, et al. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol*. 2019 Jan 15. pii: jrheum.180668. doi: 10.3899/jrheum.180668 [Epub ahead of print].
66. Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):677-98. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.008. Epub 2015 Sep 5.
67. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):512-21 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU. Mental disorder-

- ders in patients with rheumatic diseases: Diagnosis and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):512-21 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-512-521
68. Liberman AC, Trias E, da Silva Chagas L, et al. Neuroimmune and Inflammatory Signals in Complex Disorders of the Central Nervous System. *Neuroimmunomodulation*. 2018 Dec 5:1-25. doi: 10.1159/000494761 [Epub ahead of print].
 69. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016;14(7):732-42. doi: 10.2174/1570159X14666151208113700
 70. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? *Expert Opin Ther Targets*. 2014 May;18(5):495-512. doi: 10.1517/14728222.2014.888417. Epub 2014 Feb 19.
 71. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013 Sep 25;150(3):736-44. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004. Epub 2013 Jul 17.
 72. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009 Feb;71(2):171-86. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b. Epub 2009 Feb 2.
 73. Steyaert A, Lavand'homme P. Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs*. 2018 Mar;78(3):339-54. doi: 10.1007/s40265-018-0866-x
 74. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017 Sep 25;10:2287-98. doi: 10.2147/JPR.S144066. eCollection 2017.
 75. Clark J, Nijs J, Yeowell G, Goodwin PC. What Are the Predictors of Altered Central Pain Modulation in Chronic Musculoskeletal Pain Populations? A Systematic Review. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):487-500.
 76. Martins Rocha T, Pimenta S, Bernardo A, et al. Determinants of non-nociceptive pain in Rheumatoid Arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2018 Oct-Dec;43(4):291-303.
 77. Ribbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One*. 2017 Jul 7;12(7):e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014. eCollection 2017.
 78. Lee YC, Bingham CO 3rd, Edwards RR, et al. Association Between Pain Sensitization and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Feb;70(2):197-204. doi: 10.1002/acr.23266
 79. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):1977-85. doi: 10.3899/jrheum.130493. Epub 2013 Nov 1.
 80. Bilberg A, Bremell T, Bjersing J, Mannerkorpi K. High prevalence of widespread pain in women with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2018 Nov;47(6):447-54. doi: 10.1080/03009742.2018.1447683. Epub 2018 Jul 5.
 81. Kapoor SR, Hider SL, Brownfield A. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis: driven by depression or joint damage? *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Nov-Dec;29(6 Suppl 69):S88-91. Epub 2012 Jan 3.
 82. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1547-55. doi: 10.1001/jama.2014.3266
 83. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):511-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001. Epub 2017 Mar 12.
 84. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):318-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724. Epub 2016 Jul 4.
 85. Provan SA, Austad C, Halsaa V, et al. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis. A 10-year follow-up study, results from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jan 8 [Epub ahead of print].
 86. Shah K, Paris M, Mellars L, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017 Dec 28;3(2):e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588. eCollection 2017.
 87. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthralgia and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):32-40. doi: 10.1093/rheumatology/kex079
 88. Lee YC, Lu B, Boire G, et al. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):949-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201506. Epub 2012 Jul 11.
 89. Salaffi F, Gerardi MC, Atzeni F, et al. The influence of fibromyalgia on achieving remission in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017 Dec;37(12):2035-42. doi: 10.1007/s00296-017-3792-4. Epub 2017 Sep 5.
 90. Lage-Hansen PR, Chrysidis S, Lage-Hansen M, et al. Concomitant fibromyalgia in rheumatoid arthritis is associated with the more frequent use of biological therapy: a cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*. 2016 Jan;45(1):45-8. doi: 10.3109/03009742.2015.1046484. Epub 2015 Jul 16.
 91. Silverman S, Dukes EM, Johnston SS, et al. The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2009 Apr;25(4):829-40. doi: 10.1185/03007990902728456
 92. Fuggle NR, Howe FA, Allen RL, et al. New insights into the impact of neuro-inflammation in rheumatoid arthritis. *Front Neurosci*. 2014 Nov 6;8:357. doi: 10.3389/fnins.2014.00357. eCollection 2014.
 93. Jones AK, Huneke NT, Lloyd DM, et al. Role of functional brain imaging in understanding rheumatic pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Dec;14(6):557-67. doi: 10.1007/s11926-012-0287-x
 94. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, et al. Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010 Jan;117(1):123-31. doi: 10.1007/s00702-009-0339-1. Epub 2009 Nov 25.
 95. Eisenberger NI, Inagaki TK, Rameson LT, et al. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):881-90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.040. Epub 2009 Apr 17.
 96. Schrepf A, Kaplan CM, Ichesco E, et al. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2018 Jun 8;9(1):2243. doi: 10.1038/s41467-018-04648-0
 97. Wartolowska K, Hough MG, Jenkinson M, et al. Structural changes of the brain in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):371-9. doi: 10.1002/art.33326
 98. Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;8(3):4-8 [Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21st century. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):4-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8
 99. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p. (In Russ.)].
 100. Her M, Kavanaugh A. Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 May;24(3):327-34. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283521c64
 101. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jul;30(7):1391-403. doi: 10.1185/03007995.2014.896328. Epub 2014 Apr 9.
 102. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheuma-

- toid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Jul 3;12:102. doi: 10.1186/1477-7525-12-102
103. Srirangan S, Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010 Oct;2(5):247-56. doi: 10.1177/1759720X10378372
 104. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):43-52. doi: 10.1002/art.27740
 105. Teitsma XM, Marijnissen AK, Bijlsma JW, et al. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 22;18(1):211. doi: 10.1186/s13075-016-1108-9
 106. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):458-69. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.001. Epub 2013 Nov 18.
 107. Strand V, Burmester GR, Ogale S, et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1860-9. Epub 2012 Jun 28.
 108. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700. Epub 2011 Sep 26.
 109. Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Авдеева АС и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):104-10 [Panasyuk EYu, Amirdzhanova VN, Avdeyeva AS, et al. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):104-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-635
 110. Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Александрова ЕН и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):11-6 [Panasyuk EYu, Amirdzhanova VN, Aleksandrova EN, et al. Rapid effect of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):11-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-55
 111. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti-Tumor Necrosis Factor or Tocilizumab Therapy as First Biologic Agent in a Global Comparative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct;69(10):1484-94. doi: 10.1002/acr.23303. Epub 2017 Sep 6.
 112. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
 113. Yan Z, Gibson SA, Buckley JA, et al. Role of the JAK/STAT signaling pathway in regulation of innate immunity in neuroinflammatory diseases. *Clin Immunol*. 2018 Apr;189:4-13. doi: 10.1016/j.clim.2016.09.014. Epub 2016 Oct 3.
 114. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017 Apr;77(5):521-46. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9
 115. Liu Y, Gibson SA, Benveniste EN, Qin H. Opportunities for Translation from the Bench: Therapeutic Intervention of the JAK/STAT Pathway in Neuroinflammatory Diseases. *Crit Rev Immunol*. 2015;35(6):505-27. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2016015517
 116. Tsuda M, Kohro Y, Yano T, et al. JAK-STAT3 pathway regulates spinal astrocyte proliferation and neuropathic pain maintenance in rats. *Brain*. 2011 Apr;134(Pt 4):1127-39. doi: 10.1093/brain/awr025. Epub 2011 Mar 2.
 117. Dominguez E, Rivat C, Pommier B, et al. JAK/STAT3 pathway is activated in spinal cord microglia after peripheral nerve injury and contributes to neuropathic pain development in rat. *J Neurochem*. 2008 Oct;107(1):50-60. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05566.x. Epub 2008 Jul 12.
 118. Ding CP, Guo YJ, Li HN, et al. Red nucleus interleukin-6 participates in the maintenance of neuropathic pain through JAK/STAT3 and ERK signaling pathways. *Exp Neurol*. 2018 Feb;300:212-21. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.11.012. Epub 2017 Nov 26.
 119. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol*. 2015 Jun;34:75-82. doi: 10.1016/j.coi.2015.02.008. Epub 2015 Mar 6.
 120. Kojima H, Inoue T, Kunimoto H, Nakajima K. IL-6-STAT3 signaling and premature senescence. *JAKSTAT*. 2013 Oct 1;2(4):e25763. doi: 10.4161/jkst.25763. Epub 2013 Jul 22.
 121. Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Jun;10(5-6):117-27. doi: 10.1177/1759720X18776224. Epub 2018 May 19.
 122. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 13;(5):CD012183. doi: 10.1002/14651858.CD012183
 123. Bergthaler E, Gerber RA, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:8417249. doi: 10.1155/2017/8417249. Epub 2017 Mar 9.
 124. Zhang X, Liang F, Yin X, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):165-73. doi: 10.1007/s10067-013-2452-7. Epub 2014 Jan 4.
 125. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1253-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210457. Epub 2017 Jan 31.
 126. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
 127. Wang TS, Tsai TF. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2017 Nov;9(14):1153-63. doi: 10.2217/imt-2017-0087. Epub 2017 Oct 2.
 128. Boyce EG, Vyas D, Rogan EL, et al. Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis – review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2016 Jan 14;7:1-12. doi: 10.2147/PROM.S62879. eCollection 2016.
 129. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun;34(3):430-42. Epub 2016 Apr 28.
 130. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1895-905. doi: 10.1002/art.24567