

Ревматоидный артрит и фибромиалгия: негативная синергия

Каратеев А.Е.¹, Филатова Е.С.¹, Полищук Е.Ю.¹, Махмудов Х.Р.², Лиля А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Республика Таджикистан, 734003, Душанбе, просп. Рудаки, 139; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Фибромиалгия (ФМ) характеризуется сочетанием хронической распространенной мышечной боли и широкого спектра ассоциированных психосоматических проявлений, таких как утомляемость, нарушения сна, общая скованность, депрессия, тревожность, когнитивные расстройства. В основе патогенеза ФМ лежит феномен центральной сенситизации, возникновение которого связывают с врожденными и приобретенными нейроэндокринными нарушениями, а также с аутоиммунными процессами.

ФМ является одним из наиболее частых коморбидных заболеваний при ревматоидном артрите (РА). Если распространенность ФМ в популяции составляет 2–4%, то при РА она достигает 15–30% (в среднем — около 20%). Учитывая, что при раннем РА частота ФМ существенно ниже (4–9%), следует думать о развитии этого заболевания по мере прогрессирования РА. Вероятно, на высокую частоту ФМ при РА влияет общность патогенеза хронической боли, связанного с дисфункцией ноцицептивной системы.

ФМ существенно отягощает состояние пациентов с РА: в этих случаях повышается выраженность боли, утомляемости и функциональных нарушений, выявляются большее число болезненных суставов и худшая оценка состояния здоровья пациентом и, соответственно, более высокие показатели активности по стандартным индексам DAS-28, CDAI и SDAI.

ФМ также является одним из ведущих факторов, определяющих недостаточный ответ на базисную противоревматическую терапию, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и ингибиторами Янус-киназы (иJAK) у пациентов с РА. Сочетание РА и ФМ формирует особый фенотип «невоспалительного» рефрактерного РА (non-inflammatory refractory rheumatoid arthritis, NIRRA), выделяемого среди вариантов трудного для лечения заболевания.

Своевременная диагностика ФМ необходима для персонализации лечения РА и снижения неоправданных переключений ГИБП и иJAK. Ведение больных с сочетанием РА и ФМ плохо разработано. Возможно использование ингибиторов интерлейкина 6 и иJAK, обладающих хорошим анальгетическим потенциалом и способностью снижать выраженность дисфункции ноцицептивной системы, активного лечения ФМ с применением антидепрессантов, антиконвульсантов и др., а также немедикаментозных методов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; фибромиалгия; центральная сенситизация; эпидемиология; клинические проявления; трудный для лечения ревматоидный артрит.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для цитирования: Каратеев АЕ, Филатова ЕС, Полищук ЕЮ, Махмудов ХР, Лила АМ. Ревматоидный артрит и фибромиалгия: негативная синергия. Современная ревматология. 2025;19(4):72–80. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-72-80>

Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a negative synergy

Karateev A.E.¹, Filatova E.S.¹, Polishchuk E.Yu.¹, Makhmudov H.R.², Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; ²139, Rudaki Avenue, Dushanbe 734003, Tajikistan; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic widespread musculoskeletal pain along with a broad spectrum of associated psychosomatic manifestations, such as fatigue, sleep disturbances, generalized stiffness, depression, anxiety, and cognitive impairment. The underlying mechanism of FM is central sensitization, which is thought to arise from both congenital and acquired neuroendocrine dysfunctions, as well as autoimmune processes.

FM is among the most common comorbidities in patients with rheumatoid arthritis (RA). While the general population prevalence of FM is 2–4%, it reaches 15–30% in patients with RA (averaging about 20%). Given that the prevalence of FM in early RA is much lower (4–9%), it is likely that FM develops progressively as RA advances. This increased prevalence may be driven by a shared mechanism of chronic pain related to nociceptive system dysfunction.

FM significantly worsens the clinical picture in RA patients: these patients report more intense pain, greater fatigue, worse functional ca-

capacity, a higher number of tender joints, and poorer patient global assessments — factors that inflate disease activity scores such as DAS28, CDAI, and SDAI.

FM is also a major contributor to suboptimal responses to biologic DMARDs and Janus kinase inhibitors (JAKi) in RA patients. The coexistence of RA and FM may define a specific phenotype known as non-inflammatory refractory rheumatoid arthritis (NIRRA), distinguished among difficult-to-treat RA variants.

Timely diagnosis of FM is essential for personalizing RA treatment and avoiding unnecessary switching of biologics and JAKi. However, management of RA patients with coexisting FM remains poorly developed. Promising strategies include the use of IL-6 inhibitors and JAKi, which have demonstrated good analgesic potential and the ability to reduce nociceptive dysfunction. FM treatment should also involve antidepressants, anticonvulsants, and non-pharmacological interventions.

Keywords: rheumatoid arthritis; fibromyalgia; central sensitization; epidemiology; clinical manifestations; difficult-to-treat rheumatoid arthritis.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For citation: Karateev AE, Filatova ES, Polishchuk EYu, Makhmudov HR, Lila AM. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a negative synergy. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(4):72–80. (In Russ.).

<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-72-80>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание, которое вызывает неуклонно прогрессирующую деструкцию суставов и развитие угрожающей жизни висцеральной патологии. Основное бремя РА определяют хроническая боль и быстрая утрата функциональной способности, с которыми связаны основные страдания, снижение социальной активности и инвалидизация пациентов [1, 2].

Современное лечение РА, которое базируется на общепризнанной стратегии «Тreat-to-target» (T2T), направлено на достижение ремиссии/низкой воспалительной активности (НВА). Кроме того, успешное ведение пациента с РА должно включать эффективный контроль наиболее тягостных симптомов болезни, определяющих значительное ухудшение качества жизни и трудоспособности, так называемых параметров, оцениваемых самим пациентом (ПОСП). К ним относятся боль, нарушение функции, общее плохое самочувствие, утомляемость и психоэмоциональные расстройства [3–5].

К сожалению, достижение полного терапевтического успеха при РА остается проблематичным. Даже четкое соблюдение главных положений T2T, регламентирующих раннее назначение патогенетических средств (базисных противовоспалительных препаратов, БПВП), в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иJAK), регулярный и тщательный контроль состояния пациентов с заменой (переключением) при необходимости БПВП, не позволяет достигать целей терапии у всех больных. Многолетняя практика показывает, что ремиссия/НВА при РА отмечается на фоне использования комбинации синтетических БПВП и ГИБП/иJAK примерно у 50–60% пациентов. Но даже при достигнутой ремиссии/НВА по стандартным индексам (например, Disease Activity Score 28, DAS28) остаточная (резидуальная) боль, утомляемость и довольно высокая оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) сохраняются в 10–40% случаев [6–8].

Поиск предикторов недостаточного ответа на патогенетическую терапию при РА — одна из приоритетных задач ревматологии. Важным направлением является изучение «невоспалительного» рефрактерного РА (non-inflammatory refractory rheumatoid arthritis, NIRRA) — фенотипа заболевания, при котором неэффективность БПВП определяется сохранением основных симптомов на фоне значительного снижения воспалительной активности [9, 10]. В классической ситуации облик пациента с NIRRA можно представить следующим

образом: несколько болезненных суставов, высокая ОСЗП при отсутствии припухших суставов и уровне острофазовых показателей (СРБ и СОЭ) в пределах референсных значений. Например, пациент с числом болезненных суставов (ЧБС) = 4 при числе припухших суставов (ЧПС) = 0, с ОСЗП = 50 мм и СОЭ = 10 мм/ч будет иметь значение DAS28-СОЭ = 3,4, что соответствует умеренной активности РА.

В качестве одной из главных причин развития NIRRA рассматривается дисфункция ноцицептивной системы (нарушение процессов возникновения, модуляции и восприятия болевых сигналов), особенно в сочетании с психоэмоциональными расстройствами — депрессией, тревогой, катастрофизацией боли. На этом фоне создаются условия для формирования гипералгезии, аллодинии и генерализованной боли (ГБ) [9, 10]. Ведущим патофизиологическим механизмом, определяющим развитие данной патологии, является феномен центральной сенситизации (ЦС). Согласно определению международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP), ЦС — это повышенная чувствительность ноцицептивных нейронов центральной нервной системы к нормальному или подпороговому афферентному воздействию [11]. При этом комплекс симптомов, связанных с ЦС, может укладываться в клиническую картину самостоятельной нозологической формы — фибромиалгии (ФМ). По сути, в своем крайнем выражении NIRRA представляет собой сочетание РА и ФМ.

ФМ — синдром первичной генерализованной хронической боли, сопровождающийся усталостью, невосстановительным сном, когнитивными нарушениями, снижением настроения (тревога, депрессия) и функциональными соматическими нарушениями (синдром раздраженного кишечника — СРК, — интерстициальный цистит и др.). Современное представление о ФМ как о генерализованном болевом расстройстве четко сформировалось после внедрения в практику диагностических критериев ACR (American College of Rheumatology) 2010/2016 гг. и Американского общества боли (American Pain Society, APS; см. таблицу) [12–14].

ФМ чаще развивается у женщин (соотношение женщин и мужчин — от 3:1 до 4:1) [12–14]. Эпидемиология ФМ подробно обсуждается в обзоре L.P. Queiroz [15]. Так, по данным двух работ, в 2013 г. частота развития этого заболевания оценивалась в 5,83 случая на 1000 пациенто-лет в Норвегии и в 6,88 (для мужчин) и 11,28 (для женщин) случая на 1000 пациенто-лет в США. Общая распространенность ФМ (по

Основные диагностические критерии фибромиалгии ACTTION–APS 2019 г. Main diagnostic criteria for fibromyalgia according to ACTTION–APS, 2019

1. ГБ (боль в ≥ 6 областях из 9 возможных)

2. Умеренные или выраженные нарушения сна *или* утомляемость

3. ГБ + утомляемость или нарушения сна должны присутствовать не менее 3 мес

Примечание. ACTTION–APS (Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks and the American Pain Society) – Партнерство по трансляции, инновациям, возможностям и связям клинических исследований анальгетиков, анестетиков и препаратов, вызывающих зависимость – Американское общество боли.

9 областей локализации ГБ – голова, левая рука, правая рука, грудь, живот, верхняя часть спины, нижняя часть спины (включая ягодицы), левая нога, правая нога.

тенциал-зависимых (VGSCs, VGKCs, VGCCs) и лиганд-зависимых (NMDA, AMPA, P2X, P2Y) аксональных ионных каналов, отвечающих за перемещение ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} . Это вызывает снижение трансмембранного потенциала и повышение чувствительности нейронов ноцицептивной системы к периферическим болевым и неболевым стимулам. Причиной нейропластических изменений может быть врожденный или приобретенный дисбаланс синтеза и катаболизма основных нейромедиаторов, определяющий нарушение взаимодействия норадренергической,

дофаминергической, пуринергической и ГАМК-ергической систем, участвующих в передаче и модуляции афферентного ноцицептивного сигнала. Важную роль в развитии ЦС может играть нарушение регуляции ноцицепции из-за эндокринных изменений (в частности, оси гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа), а также относительной или абсолютной недостаточности нисходящих антиноцицептивных сигналов (эндорфиновая и эндоканнабиноидная системы) [22–25].

Роль аутоиммунных механизмов в развитии ФМ подтверждается болевой реакцией, возникающей у лабораторных животных при введении им сыворотки пациентов с этим заболеванием. Пассивный перенос IgG от больных сопровождался реакцией глиальных клеток, опосредованной активацией резидентных макрофагов (CD163+) [26]. S. Fanton и соавт. [27] было показано повышение уровня антител (АТ) к сателлитным клеткам глии (анти-SGC IgG) у больных ФМ. Кроме того, отмечалась корреляция уровня IgG анти-SGC с развитием боли и активацией центров мозга, ответственных за ноцицептивную реакцию (по данным функциональной магнитно-резонансной томографии), в частности таламуса и ростральной передней поясной коры. В работе российских ученых отмечено повышение уровня АТ к ГАМК-рецепторам при ФМ и синдроме хронической усталости [28]. Оценка экспрессии генов в мононуклеарных клетках больных ФМ, проведенная M. Dolcino и соавт. [29], позволила определить активацию генов, кодирующих интерлейкин (ИЛ) 17 и интерферон (ИНФ) I типа, что косвенно указывает на роль аутоиммунитета в развитии данного заболевания. E. Applbaum и A. Lichtbroun [30] у 49 (32%) из 151 пациента с ФМ выявили характерные для болезни Шегрена АТ к SSA/Ro, SSB/La, SP1, CA6, PSP и ANA.

Развитию ФМ способствуют хронический стресс, психические и физические травмы, вирусные инфекции (отмечается отчетливый рост заболеваемости ФМ после пандемии COVID-19), эндокринные и ревматические заболевания [12–18].

С возникновением ФМ связывают мутации ряда генов, ответственных за синтез белков – компонентов трансмембранных ионных каналов, нейрональных рецепторов, ферментов, осуществляющих синтез и катаболизм нейротрансмиттеров и др. Это гены *SLC6A4* (транспортёр серотонина), *COMT* (катехол-О-метилтрансфераза), *TRPV2* (ванilloидный рецептор 2-го типа), *HTR2A* (рецептор серотонина), *MYT1L* (фактор транскрипции миелина 1), *NRXN3* (нейрорексин-3 α), *TAAR1* (следовой аминокислоты-ассоциированный рецептор 1), *RGS4* (регулятор передачи сигналов G-белком 4), *CNR1* (каннабиноидный рецептор 1), *GRIA4* (глутаматный рецептор 4) и др. [19]. Кроме того, при ФМ определяются эпигенетические процессы, способные изменить транскрипцию и трансляцию наследственной информации с ДНК нейронов, – метилирование, посттрансляционная модификация гистонов, синтез микро-РНК, ответственных за регуляцию генов ноцицептивной системы (miR-145-3p, miR-223-3p, miR-320a, miR-23a-3p, miR-23b и др.) [20, 21].

Патогенез ФМ определяется формированием ЦС и, как следствие, развитием выраженной генерализованной гиперчувствительности [22–25]. Нейрофизиологической основой ЦС являются нейропластические процессы: открытие по-

давления болевой реакцией, возникающей у лабораторных животных при введении им сыворотки пациентов с этим заболеванием. Пассивный перенос IgG от больных сопровождался реакцией глиальных клеток, опосредованной активацией резидентных макрофагов (CD163+) [26]. S. Fanton и соавт. [27] было показано повышение уровня антител (АТ) к сателлитным клеткам глии (анти-SGC IgG) у больных ФМ. Кроме того, отмечалась корреляция уровня IgG анти-SGC с развитием боли и активацией центров мозга, ответственных за ноцицептивную реакцию (по данным функциональной магнитно-резонансной томографии), в частности таламуса и ростральной передней поясной коры. В работе российских ученых отмечено повышение уровня АТ к ГАМК-рецепторам при ФМ и синдроме хронической усталости [28]. Оценка экспрессии генов в мононуклеарных клетках больных ФМ, проведенная M. Dolcino и соавт. [29], позволила определить активацию генов, кодирующих интерлейкин (ИЛ) 17 и интерферон (ИНФ) I типа, что косвенно указывает на роль аутоиммунитета в развитии данного заболевания. E. Applbaum и A. Lichtbroun [30] у 49 (32%) из 151 пациента с ФМ выявили характерные для болезни Шегрена АТ к SSA/Ro, SSB/La, SP1, CA6, PSP и ANA.

Недавно опубликованный S. Park и соавт. [31] методический обзор с метаанализом 10 работ показал значительное повышение риска наличия анти тиреоидных АТ у больных ФМ: для АТ к тиреоидной пероксидазе отношение шансов (ОШ) составило 3,41 (95% доверительный интервал, ДИ 1,97–5,90); для АТ к тиреоглобулину ОШ – 2,23 (95% ДИ 1,23–4,01).

Большой интерес представляет одна из последних работ, посвященных этому вопросу, которая выполнена S. Seefried и соавт. [32]. Обследовав 184 пациента с ФМ и 55 добровольцев, авторы отметили в группе больных существенное повышение уровня АТ к глиальным клеткам, в частности к белку FABP7. Эти АТ обнаружены у 36,9% пациентов с ФМ и не выявлены ни у одного из добровольцев. Кроме того, имелись АТ к фактору транскрипции SOX1, серотониновому рецептору

5HT1AR и фактору роста фибробластов. Любопытно, что у 13 пациентов с ФМ были обнаружены антитела к цитруллинсодержащим белкам (АЦБ).

Основным клиническим проявлением ФМ является генерализованный болевой синдром. При этом картина заболевания может быть весьма полиморфной и включать, помимо неопределенных распространенных болевых ощущений в различных частях тела и конечностях (собственно миалгий), выраженные полиартралгии, боль в области энтезисов, в ряде случаев — стойкую боль в отдельных суставах (коленных, плечевых, височно-нижнечелюстных и др.). У многих пациентов имеются локализованные болезненные точки (на их определении строился диагноз ФМ ACR 1990 г.), а также головная боль, боль в животе (при СРК), частое болезненное мочеиспускание. Пациенты жалуются на онемение в руках и ногах, чувство общей скованности, постоянное ощущение усталости. Типичны «непродуктивный» сон, ощущение дурноты, снижение памяти («фибромиалгический туман»), депрессивное и/или тревожное состояние. В целом пациенты отмечают выраженное плохое самочувствие, у них существенно страдают качество жизни и работоспособность [12–14].

Патогенетическая терапия ФМ не разработана. Основу лечения составляет комплексный подход, включающий психотерапию, немедикаментозные методы, антидепрессанты (амитриптилин и дулоксетин), антиконвульсант прегабалин, атипичный антипсихотик кветиапин, миорелаксант циклобензаприн [12–14, 33].

Боль при РА: центральные механизмы

Как было отмечено выше, патогенез хронической боли при РА имеет комплексный характер. Конечно, ведущим механизмом здесь является возбуждение и периферическая сенситизация болевых рецепторов синовиальной оболочки, вызванная аутоиммунной атакой на клетки и межклеточный матрикс пораженных суставов [34, 35]. Фиксация АЦБ к коллагену приводит к развитию воспаления с активацией комплемента и привлечением макрофагов, гранулоцитов, Т-киллеров, естественных киллеров, фибробластоподобных синовиоцитов [36]. Разрушение ткани сопровождается накоплением в области повреждения продуктов распада белков и липопротеинов (молекулярный комплекс повреждения, DAMP). Иммунные клетки активно синтезируют ИЛ, хемокины и медиаторы воспаления — простагландин Е₂, лейкотриен В₄, фактор роста нервов, субстанция Р и др.; из плазмы в область повреждения проникает брадикинин. DAMP, цитокины, медиаторы воспаления не только непосредственно стимулируют периферические болевые рецепторы, но и вызывают их сенситизацию. Однако, помимо периферических механизмов развития боли, при РА также задействованы и центральные, связанные с нарушением модуляции и восприятия ноцицептивного сигнала. Стойкая болевая афферентация вызывает дисбаланс синтеза и катаболизма нейромедиаторов, нейропластические изменения (потенциал- и лиганд-зависимую активацию ряда ионных каналов) и реакцию глияльного окружения нейронов. Большое значение в развитии нейропластических процессов при РА придается влиянию аутоиммунного компонента — системному действию ИЛ6, ИЛ1β, фактора некроза опухоли α (ФНОα), ССЛ17 и других субстанций, способных непосредственно или через глияльные клетки воздействовать на нейроны задних рогов спинного мозга и

вышележащих отделов ноцицептивной системы [34, 35, 37]. В ряде экспериментальных работ была также показана способность АЦБ прямо активировать периферические болевые рецепторы и нейроны ноцицептивной системы, вызывая боль, еще до формирования выраженного периферического воспаления [38]. Таким образом, при РА возникает ЦС, которая может существенно усилить боль и способствовать сохранению резидуальных симптомов даже при эффективном подавлении аутоиммунного воспаления.

В исследовании S. Riefbjerg-Madsen и соавт. [39] (датский регистр DANBIO) 3826 пациентов с РА прошли тестирование с помощью опросника PainDETECT. Счет >18 баллов был зафиксирован в 20% случаев, что, по мнению авторов, было отражением ЦС. Итальянские ученые F. Salaffi и соавт. [40] выявили признаки ЦС по опроснику PainDETECT (>18 баллов) у 43,5%, по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory, ≥40 баллов) — у 36,5% больных РА. Турецкие исследователи N. Mesci и соавт. [41] диагностировали ЦС с помощью опросника CSI (≥40 баллов) у 48,3% больных РА. В работе А.С. Потаповой и соавт. [42], оценивших состояние 521 больного РА с умеренной/высокой активностью по DAS28, признаки ЦС по опроснику PainDETECT (>18 баллов) отмечались в 22,5%, по CSI (≥40 баллов) — в 56,0% случаев. Во всех перечисленных исследованиях проявления ЦС ассоциировались с высокой оценкой выраженности боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), более высокими ЧБС и ОСЗП. Соответственно, у пациентов с признаками ЦС был выше и счет по стандартным индексам активности (DAS28; Clinical Disease Activity Index, CDAI; Simplified Disease Activity Index, SDAI).

Поскольку ЦС, возникающая при РА, является ключевым патофизиологическим феноменом, лежащим в основе патогенеза ФМ, закономерно возникает вопрос о сочетании этих заболеваний. Важно отметить, что критерии ФМ ACR 2010/2016 гг. позволяют устанавливать этот диагноз при наличии другого заболевания, вызывающего скелетно-мышечную боль [13].

Сочетание РА и ФМ

По данным серии исследований, ФМ как коморбидная нозологическая форма встречается при РА гораздо чаще (18–29%), чем в общей популяции (2–4%). Так, оценке частоты ФМ при РА посвящен метаанализ 29 исследований (n=4046), выполненный S.J. Duffield и соавт. [43]. Отмечался значительный разброс данных: ФМ была диагностирована у 4,9–52,4% пациентов с РА. В среднем частота сочетания этих заболеваний составила 21,0% (95% ДИ 17,0–25,0%). Наличие ФМ ассоциировалось со значительно более высоким ЧБС, уровнем боли и ОСЗП (по ВАШ); среднее значение DAS28 у больных РА с ФМ было на 1,24 (95% ДИ 1,10–1,37) выше, чем у пациентов, имевших только РА.

Связь между клинической картиной РА и коморбидной ФМ оценивалась в работе американских ученых S. Kannanigam и соавт. [44]. Они провели анализ 14 исследований и показали, что сочетание РА с ФМ по сравнению с РА без ФМ характеризуется более высокой медианой DAS28 — 5,3 против 4,2; ЧБС — 13,2 против 5,3 и ОСЗП (по ВАШ) — 61,6 против 39,9 мм соответственно. Важно отметить, что в 11 из 14 работ уровень DAS28 у больных РА + ФМ оценивался как высокий (>5,1), в то время как у пациентов с РА без ФМ во всех исследованиях он был средним (3,2–5,1).

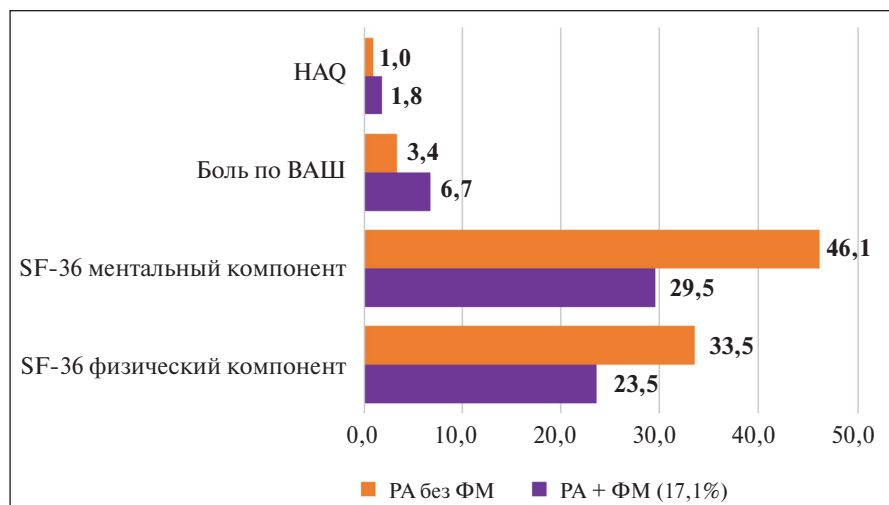


Рис. 1. Сравнение клинических параметров пациентов с длительно существующим РА + ФМ и без ФМ, $n=11\,866$ (адаптировано из [49])

Fig. 1. Comparison of clinical parameters in patients with long-standing RA with and without FM, $n=11\,866$ (adapted from [49])

Хорошим примером может служить работа Y. Durmaz и I. Ilhanli [45], оценивших наличие ФМ по критериям ACR 2010/2016 гг. у 381 пациента с РА, получавшего активную терапию. Сочетание двух нозологических форм отмечалось у 25,7% больных. Пациенты с РА без ФМ и с РА + ФМ не различались по возрасту, длительности болезни, серопозитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, правда, во второй группе было статистически значимо больше женщин. При этом у подавляющего большинства пациентов (82,0%) группы РА без ФМ отмечалась ремиссия по DAS28-СРБ (средний счет 1,7; 95% ДИ 0,96–6,61), а в группе РА + ФМ ремиссия зафиксирована лишь у 48,0% (средний счет 3,41; 95% ДИ 1,04–6,36). Очень важно, что больные РА + ФМ значимо чаще использовали глюкокортикоиды ($p=0,015$) и ГИБП ($p=0,002$). Кроме того, пациенты с РА + ФМ, получавшие ГИБП, статистически значимо чаще нуждались в переключении терапии (63,9%), чем пациенты с РА без ФМ (36,7%), $p=0,01$.

В масштабном исследовании BARFOT оценивалась частота ГБ (как основополагающего симптома ФМ) у 1910 пациентов с РА [46]. Хроническая ГБ имела у 34% пациентов. У них отмечались статистически значимо более высокая интенсивность болевых ощущений: в среднем $51,9 \pm 22,7$ мм по ВАШ (в целом по группе – $46,3 \pm 23,9$ мм), $p<0,001$ и более высокий индекс DAS28: в среднем – $5,33 \pm 1,19$ (в целом по группе – $5,22 \pm 1,25$), $p=0,008$. Помимо воздействия на боль и общее самочувствие, коморбидная ФМ оказывает существенное негативное влияние и на другие ПОСП, в частности, способствуя развитию утомляемости, нарушений сна и психоэмоциональных проблем. Так, Y. Wang и соавт. [47] сравнили ряд ПОСП у больных РА с ремиссией/НВА по DAS28, у 266 из которых РА сочетался с ФМ и у 252 ФМ не было. Обе группы значимо различались по выраженности боли по ВАШ, которая составляла в среднем $5,1 \pm 1,7$ и $3,0 \pm 2,1$ см ($p<0,001$), утомляемости по многомерному опроснику усталости (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI) – $65,8 \pm 1,0$ и $55,5 \pm 16,8$ ($p<0,001$) и выраженности нарушений сна по Питтсбургскому индексу качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) – $11,0 \pm 3,4$ и $8,9 \pm 3,5$ ($p<0,001$). L. Weman и

соавт. [48] проанализировали 6052 больных РА из финского регистра: серьезные нарушения сна были зафиксированы в 16% случаев. Регрессионный анализ показал взаимосвязь инсомнии с болью ($p<0,001$), коморбидной ФМ ($p<0,001$), депрессией ($p<0,001$) и тревогой ($p<0,001$).

Вероятно, самое масштабное исследование, демонстрирующее влияние ФМ на состояние больных РА, выполнено F. Wolfe и K. Michaud [49]. Из 11 866 больных РА, включенных в анализ, у 17,1% имелась также ФМ. У этих пациентов по сравнению с больными РА без ФМ отмечались более высокий уровень боли по ВАШ, функциональных нарушений по HAQ (Health Assessment Questionnaire), меньший уровень физического и ментального компонентов качества жизни по SF-36 (рис. 1).

Недавно было опубликовано исследование Е.Г. Филатовой и соавт. [50], которые обследовали 102 больных РА с умеренной/высокой активностью. ФМ была выявлена у 47 (46,0%) из них; пациенты с сочетанием двух болезней характеризовались более интенсивной болью, утомляемостью, нарушениями сна, депрессией и тревогой.

ФМ при РА: траектория развития

Является ли ФМ независимым коморбидным заболеванием или ее появление детерминировано прогрессированием РА? Для ответа на этот вопрос нужно оценить частоту ФМ у больных с ранней стадией РА. В связи с этим большой интерес представляет работа канадских ученых L. Ellingwood и соавт. [51], изучавших время установления диагноза у 2683 пациентов с ранним РА (длительностью <1 года). Было показано, что одним из ведущих факторов, ассоциированных с более поздней диагностикой, было наличие коморбидной ФМ. При этом сама ФМ была диагностирована лишь у 57 (2%) пациентов. Американские ученые Y.C. Lee и соавт. [52] проанализировали развитие ФМ у 1487 пациентов с ранним РА. В течение первого года после начала РА диагноз ФМ устанавливался с частотой 6,77 на 100 пациентов (95% ДИ 5,19–8,64). Весьма показательна работа S.A. Provan и соавт. [53], которые проследили частоту развития ФМ у 636 больных РА в течение 10 лет (норвежский регистр ORAR). Так, если в начале наблюдения (1999 г.) ФМ была выявлена у 9% больных РА, то через 10 лет – у 30%. Из представленных данных становится очевидным, что частота ФМ при раннем РА существенно ниже (от 2 до 9%), чем при длительно существующем РА (>20%). Можно предположить, что дисфункция ноцицептивной системы и ЦС, возникающие на фоне хронической боли и персистирующей аутоиммунной реакции при РА, становятся основой для развития ФМ.

Тем не менее пациенты с ранним РА могут иметь предрасположенность к развитию ФМ. Так, у части из них в дебюте РА отмечаются выраженные полиартралгии с небольшим ЧПС (объективный признак артрита) и умеренной системной воспалительной активностью. Для этого фенотипа РА был предложен термин «фибромиалгический» РА (ФРА) [54, 55]. Так, в работе британских ученых L. C. Pollard и соавт.

[54] критерием ФРА была разница между ЧБС и ЧПС ≥ 7 суставов. Этот критерий обеспечивал для диагностики ФРА чувствительность 83% и специфичность 80%. Оценив две когорты больных ранним РА (105 и 102 пациента), они определили ФРА у 17 и 12% соответственно. Эти пациенты характеризовались значительно большей выраженностью боли и ОСЗП и, соответственно, более высокой оценкой активности по DAS28 и CDAI.

По данным J. Duran и соавт. [55], изучавших клинические проявления у 813 пациентов с достоверным ранним РА (когорта ESPOIR: продолжительность болезни — более 6 мес, ни один больной не получал БПВП), ФРА отмечался у 120 (14,8%) пациентов, что хорошо согласуется с данными L.C. Pollard и соавт. [54]. В когорте ESPOIR пациенты с ФРА также имели более высокий уровень активности заболевания (рис. 2). При этом после начала патогенетической терапии добиться НВА и ремиссии удалось у значимо меньшего числа пациентов с ФРА.

Вероятно, не стоит ставить знак равенства между ФРА и сочетанием РА с ФМ. Ведь только полиартралгий, даже если они распространяются на несколько областей тела (например, суставы верхних и нижних конечностей), недостаточно для диагноза ФМ. Однако можно предположить, что данный фенотип РА будет более склонен к формированию ФМ в дальнейшем.

ФМ и результаты лечения РА

Как было отмечено выше, ФМ рассматривается как серьезный предиктор недостаточного ответа на патогенетическую терапию РА. Например, в итальянской когорте MITRA, включавшей 259 больных РА, которые получали терапию метотрексатом, ФМ оказалась четким предиктором недостаточного ответа на лечение (достижения ремиссии/НВА): ОШ — 0,2 (95% ДИ 0,05–0,81) [56].

ФМ негативно влияет на эффект не только базисной терапии синтетическими БПВП, но и комплексного лечения с использованием ГИБП и иЈАК. Так, ученые из Швейцарии T. Burkard и соавт. [57] оценили причины прерывания терапии ГИБП/иЈАК у 2526 больных РА. У 38% из них лечение было прекращено из-за неэффективности, у 8% — из-за наступления ремиссии. Частота ФМ в этих двух группах составила соответственно 18,4 и 6,7% ($p < 0,001$). В немецком регистре RABBIT ($n=10\ 646$) 55% больных РА были удовлетворены проводимым лечением. Наличие ФМ существенно снижало этот показатель: ОШ — 0,70 (95% ДИ 0,51–0,96; $p=0,0257$) [58]. F. Salaffi и соавт. [59] оценили влияние ФМ на достижение ремиссии по SDAI у 117 больных РА. У 20 больных РА + ФМ не было ни одного случая ремиссии, но она достигнута у 24 (24,7%) из 97 больных РА без ФМ ($p < 0,001$).

Неудачей могут заканчиваться множественные переключения базисной терапии с формированием трудного для лечения фенотипа РА (difficult-to-treat, D2T). Так,

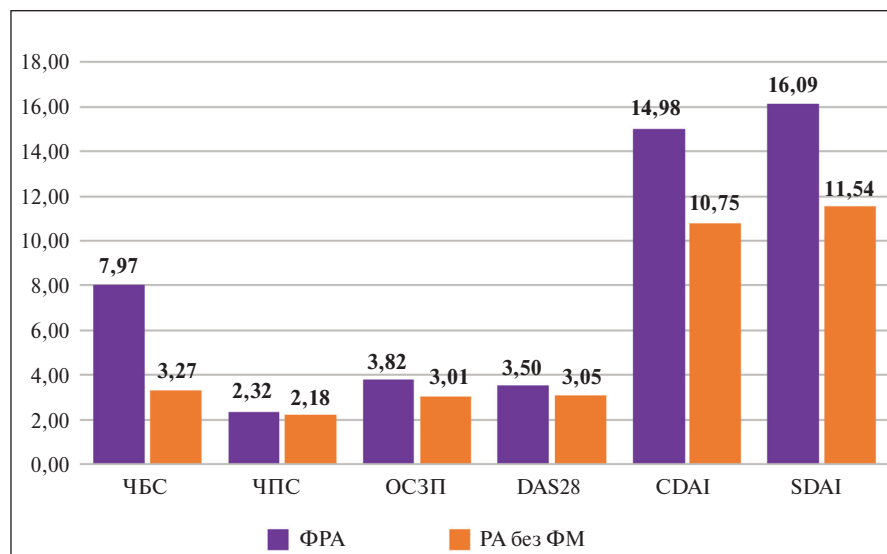


Рис. 2. Сравнение клинических параметров и активности у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП ($n=813$): ФРА и РА без ФМ (адаптировано из [55])

Fig. 2. Comparison of clinical parameters and disease activity in patients with early RA not receiving DMARDs ($n=813$): “fibromyalgic” rheumatoid arthritis and RA without FM (adapted from [55])

греческие исследователи A. Bertsias и соавт. [60] оценили многолетние результаты терапии 1264 больных РА. Из них 19,9% соответствовали критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) для D2T. Проведенный анализ показал, что наличие ФМ существенно повышало вероятность формирования этого фенотипа РА. Так, в целом в группе ФМ была выявлена у 434 (34,3%) пациентов, в том числе у 294 (29,0%) без D2T и у 140 (55,8%) с D2T ($p < 0,0001$). Сравнение 52 пациентов с D2T РА и 100 «обычных» пациентов с этим заболеванием, проведенное в Голландии, показало наличие ФМ в 38 и 9% случаев соответственно ($p < 0,001$) [61]. В одной из последних работ, посвященных данному вопросу, N. Luciano и соавт. [62] оценили частоту ФМ у 458 больных РА, 16% из которых подходили под критерии D2T. У последних ФМ встречалась в 2,5 раза чаще (25%), чем у пациентов, не отвечавших этим критериям (10%), $p < 0,0001$. Многофакторный анализ подтвердил корреляцию D2T РА в том числе с ФМ (ОШ 3,91; 95% ДИ 1,76–8,70; $p=0,001$).

Выбор терапевтической стратегии при сочетании РА и ФМ

К сожалению, в доступной литературе нам не удалось найти клинических исследований, посвященных сравнению эффективности ГИБП и иЈАК у больных РА с ФМ и без нее. Тем не менее ряд авторов высказывает мнение, что при наличии признаков ЦС и ФМ наиболее целесообразно использовать ингибиторы ИЛ6 (иИЛ6) и иЈАК. Эти препараты демонстрируют при РА более высокий анальгетический потенциал, чем ГИБП с другим механизмом действия (в частности, ингибиторы ФНО α). Кроме того, имеются данные, что иИЛ6 и иЈАК способны позитивно влиять на центральные механизмы развития хронической боли (дисфункцию ноцицептивной системы) [8, 63].

Нам также не удалось найти работ, в которых оценивалось бы влияние терапии собственно ФМ (антидепрессанты, ан-

тиконвульсанты и др.) на общее состояние больных РА в сочетании с ФМ. Однако, очевидно, в реальной практике такая терапия применяется, достаточно широко. По данным немецких исследователей, от 7 до 37% больных РА получают антидепрессанты [64]; по сообщениям британских ученых, назначение габапентиноидов при РА в 2020 г. достигало 6,6 эпизода на 100 пациенто-лет [65].

Можно предполагать, что действенная терапия ФМ, включающая как фармакологические, так и немедикаментозные подходы, может улучшить общие результаты лечения РА. В частности, в работе Т.А. Лисициной и соавт. [66] продемонстрировано существенное улучшение ряда клинических параметров у больных РА с психическими нарушениями, получавших комбинацию олокизумаба и психотерапии.

Заключение

ФМ — частая коморбидная патология при РА, которая ассоциируется с более выраженной хронической болью, утомляемостью, общим плохим самочувствием и другими проявлениями, относящимися к ПОСП. Наличие ФМ связано с низкой удовлетворенностью лечением, худшим ответом на БПВП, ГИБП, иАК и более частыми переключениями терапии. ФМ является одной из основных причин формирования «невоспалительного» фенотипа трудного для лечения РА — NIRRA. Диагностика ФМ должна рассматриваться как важная часть персонифицированного лечения РА. При сочетании РА и ФМ целесообразно использование преимущественно иИЛ6 и иАК, а также рациональной терапии ФМ (антидепрессанты, антиконвульсанты и др.) и немедикаментозных методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Достижения ревматологии в XXI веке: вклад Российской ревматологии. Клиническая медицина; 2024;(3):197-204.
- [Nasonov EL, Lila AM Achievements of rheumatology in the 21st century: the contribution of Russian rheumatology. Klinicheskaya meditsina; 2024;(3):197-204. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. Научно-практическая ревматология. 2024;62(3):262-279.
- [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2024;62(3):262-279 (In Russ.)].
- 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 Revmatologiya. 2018;56(3):363-271. (In Russ.)].
- Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.
- Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, — новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях. Современная ревматология. 2021;15(5):121-127.
- [Patient's reported outcomes — a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):121-127. (In Russ.)].
- Conran C, Kolfsenbach J, Kuhn K, et AL. A Review of Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis: Definition, Clinical Presentation, and Management. Curr Rheumatol Rep. 2023 Dec;25(12):285-294. doi: 10.1007/s11926-023-01117-6.
- Qi W, Robert A, Singbo N, et al. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a descriptive retrospective cohort study. Adv Rheumatol. 2024 Aug 6;64(1):55. doi: 10.1186/s42358-024-00396-6.
- Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, et al. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? Autoimmun Rev. 2023 Nov;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423. Epub 2023 Aug 25.
- Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Giorgi V, et al. "Inflammatory or non-inflammatory pain in inflammatory arthritis — How to differentiate it?". Best Pract Res Clin Rheumatol. 2024 Mar;38(1):101970. doi: 10.1016/j.berh.2024.101970. Epub 2024 Jul 14.
- Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2021 Jan;17(1):17-33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7. Epub 2020 Dec 8.
- <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- Давыдов ОС, Глебов МВ. Фибромиалгия. Российский журнал боли. 2020;18(3):66-74.
- [Davydov OS, Glebov MV. Fibromyalgia. Rossiiskii zhurnal boli. 2020;18(3):66-74. (In Russ.)].
- Galvez-Sanchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. J Clin Med. 2020 Apr 23;9(4):1219. doi: 10.3390/jcm9041219.
- Wolfe F, Michaud K, Klooster PMT, Rasker JJ. Looking at fibromyalgia differently — An observational study of the meaning and consequences of fibromyalgia as a dimensional disorder. Semin Arthritis Rheum. 2023 Feb;58:152145. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152145. Epub 2022 Dec 1.
- Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep. 2013 Aug;17(8):356. doi: 10.1007/s11916-013-0356-5.
- Cabo-Meseguer A, Cerda-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. Med Clin (Barc). 2017 Nov 22;149(10):441-448. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.008. Epub 2017 Jul 19.
- Clauw D, Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Shoenfeld Y. Is fibromyalgia an autoimmune disorder? Autoimmun Rev. 2024 Jan;23(1):103424. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103424. Epub 2023 Aug 25.
- Mahroum N, Shoenfeld Y. Autoimmune Autonomic Dysfunction Syndromes: Potential Involvement and Pathophysiology Related to Complex Regional Pain Syndrome, Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Silicone Breast Implant-Related Symptoms and Post-COVID Syndrome. Pathophysiology. 2022 Jul 28;29(3):414-425. doi: 10.3390/pathophysiology29030033.
- D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. Mol Pain. 2019 Jan-Dec;15:1744806918819944. doi: 10.1177/1744806918819944. Epub 2018 Nov 29.
- Bjersing JL, Lundborg C, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of cerebrospinal microRNAs in fibromyalgia. PLoS One. 2013 Oct 25;8(10):e78762. doi: 10.1371/journal.pone.0078762.
- Bjersing JL, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of circulating microRNAs in fibromyalgia and their relation to symptom severity: an exploratory study. Rheumatol Int. 2015 Apr;35(4):635-42. doi: 10.1007/s00296-014-3139-3. Epub 2014 Sep 28.

22. Clauw DJ. From fibrositis to fibromyalgia to nociplastic pain: how rheumatology helped get us here and where do we go from here? *Ann Rheum Dis.* 2024 Oct 21;83(11):1421-1427. doi: 10.1136/ard-2023-225327.
23. Jang K, Garraway SM. A review of dorsal root ganglia and primary sensory neuron plasticity mediating inflammatory and chronic neuropathic pain. *Neurobiol Pain.* 2024 Jan 20;15:100151. doi: 10.1016/j.ynpai.2024.100151.
24. De Logu F, Geppetti P. Ion Channel Pharmacology for Pain Modulation. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;260:161-186. doi: 10.1007/164_2019_336.
25. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 9;22(8):3891. doi: 10.3390/ijms22083891.
26. Mountford R, Adler BL, Andersson D, et al. Antibody-mediated autoimmunity in symptom-based disorders: position statement and proceedings from an international workshop. *Pain Rep.* 2024 Jun 12;9(4):e1167. doi: 10.1097/PR9.0000000000001167.
27. Fanton S, Menezes J, Krock E, et al. Anti-satellite glia cell IgG antibodies in fibromyalgia patients are related to symptom severity and to metabolite concentrations in thalamus and rostral anterior cingulate cortex. *Brain Behav Immun.* 2023 Nov;114:371-382. doi: 10.1016/j.bbi.2023.09.003. Epub 2023 Sep 6.
28. Ryabkova VA, Gavrilova NY, Poletaeva AA, et al. Autoantibody Correlation Signatures in Fibromyalgia and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Association with Symptom Severity. *Biomedicines.* 2023 Jan 18;11(2):257. doi: 10.3390/biomedicines11020257.
29. Dolcino M, Tinazzi E, Puccetti A, Lunardi C. Gene Expression Profiling in Fibromyalgia Indicates an Autoimmune Origin of the Disease and Opens New Avenues for Targeted Therapy. *J Clin Med.* 2020 Jun 10;9(6):1814. doi: 10.3390/jcm9061814.
30. Applbaum E, Lichtbroun A. Novel Sjögren's autoantibodies found in fibromyalgia patients with sicca and/or xerostomia. *Autoimmun Rev.* 2019 Feb;18(2):199-202. doi: 10.1016/j.autrev.2018.09.004. Epub 2018 Dec 18.
31. Park S, Kwon JS, Park YB, Park JW. Is thyroid autoimmunity a predisposing factor for fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Jun;40(6):1210-1220. doi: 10.55563/clinexprheumatol/y3gfva. Epub 2021 Jul 26.
32. Seefried S, Barcic A, Grijalva Yopez MF, et al. Autoantibodies in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2025 Feb 5. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003535. Epub ahead of print.
33. Macfarlane GJ, Kronisch C, Atzeni F, et al. EULAR recommendations for management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):e54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211587. Epub 2017 May 5.
34. Rutter-Locher Z, Kirkham BW, Bannister K, et al. An interdisciplinary perspective on peripheral drivers of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2024 Nov;20(11):671-682. doi: 10.1038/s41584-024-01155-z. Epub 2024 Sep 6.
35. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Jul 5;62(7):2360-2365. doi: 10.1093/rheumatology/keac671.
36. Авдеева АС, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2):181-187. [Avdeeva AS, Cherkasova MV, Nasonov EL. Different clinical relevance of anti-citrullinated proteins antibodies in RA patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2022;60(2):181-187. (In Russ.).]
37. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The Biology of Pain: Through the Rheumatology Lens. *Arthritis Rheumatol.* 2023 May;75(5):650-660. doi: 10.1002/art.42429. Epub 2023 Mar 20.
38. Qiu YY, Neogi T, Muhammad LN, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and pain sensitisation in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Dec;82(12):1638-1640. doi: 10.1136/ard-2023-224492. Epub 2023 Jul 19.
39. Riffbjerg-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.
40. Salaffi F, Carotti M, Farah S, et al. Early response to JAK inhibitors on central sensitization and pain catastrophizing in patients with active rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology.* 2022 Jun;30(3):1119-1128. doi: 10.1007/s10787-022-00995-z. Epub 2022 May 3.
41. Mesci N, Mesci E, Kandemir EU, et al. Impact of central sensitization on clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis. *North Clin Istanb.* 2024 Apr 22;11(2):140-146. doi: 10.14744/nci.2023.81231.
42. Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ и др. Центральная сенситизация снижает удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом. Данные проспективного исследования. Научно-практическая ревматология. 2024;62(5):535-541. [Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, et al. Central sensitization reduces the satisfaction of patients with rheumatoid arthritis. The data of prospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2024;62(5):535-541. (In Russ.).]
43. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Aug 1;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112.
44. Kannayiram S, Schmukler J, Li T, et al. Elevated DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid fibromyalgia is associated more with tender joint counts than with patient global assessment or swollen joint counts: implications for assessment of inflammatory activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2024 May;42(5):1083-1090. doi: 10.55563/clinexprheumatol/vfvs02. Epub 2024 Mar 22.
45. Durmaz Y, Ilhanli I. Rheumatoid arthritis activity scores in patients with and without fibromyalgia syndrome. *Ann Saudi Med.* 2021 Jul-Aug;41(4):246-252. doi: 10.5144/0256-4947.2021.246. Epub 2021 Aug 22.
46. 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.
47. Wang Y, Liu P, Li Z, et al. Quality of life, pain, depression, fatigue and sleep in patients with remission or mild fibromyalgia: a comparison with remission or low disease activity rheumatoid arthritis and healthy controls. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025 Jan 18;26(1):67. doi: 10.1186/s12891-025-08323-6.
48. Weman L, Salo H, Kuusalo L, et al. Intense symptoms of pain are associated with poor sleep, fibromyalgia, depression and sleep apnea in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. A register-based study. *Joint Bone Spine.* 2024 Sep;91(5):105744. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105744. Epub 2024 May 23.
49. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004 Apr;31(4):695-700.
50. Филатова ЕГ, Меликова НА, Филатова ЕС, Лила АМ. Является ли фибромиалгия вторичной при ревматических заболеваниях? Современная ревматология. 2025;19(1):49-56. [Filatova EG, Melikova NA, Filatova ES, Lila AM. Is fibromyalgia secondary to rheumatic diseases? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(1):49-56. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2025-1-49-56.
51. Ellingwood L, Kudaeva F, Schieir O, et al; CATCH Investigators. A quarter of patients time their early rheumatoid arthritis onset differently than physicians. *RMD Open.* 2019 Nov 14;5(2):e000931. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000931.
52. 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.
53. 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-Feb;37 Suppl 116(1):58-62. Epub 2019 Jan 8.
54. Pollard LC, Kingsley GH, Choy EH, Scott DL. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49(5):924-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep458.
55. Duran J, Combe B, Niu J, et al. The effect on treatment response of fibromyalgic symptoms in early rheumatoid arthritis patients: results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2166-70. doi: 10.1093/rheumatology/kev254. Epub 2015 Jul 14.
56. Fornaro M, Benaglio F, Montecucco C, et al. Adherence of Italian rheumatologists to the EULAR recommendations and outcomes in early rheumatoid arthritis patients after starting conventional DMARDs: Methotrexate in Italian patients with Rheumatoid Arthritis (the MITRA study). A cohort study of the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Sep;40(9):1693-1700. doi: 10.55563/clinexprheumatol/77i56a. Epub 2022 Jan 12.
57. Burkard T, Vallejo-Yagüe E, Hügler T, et al. Interruptions of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a descriptive cohort study assessing trends in patient characteristics in Switzerland. *BMJ Open*. 2022 Mar 15;12(3):e056352. doi: 10.1136/bmjopen-2021-056352.
58. Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: data from the biological register RABBIT. *RMD Open*. 2020 Oct;6(3):e001290. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001290.
59. 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):2035-2042. doi: 10.1007/s00296-017-3792-4. Epub 2017 Sep 5.
60. Bertsias A, Flouri ID, Repa A, 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 Jan 19;10(1):e003808. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003808.
61. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3778-3788. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860.
62. Luciano N, Barone E, Brunetta E, et al. Obesity and fibromyalgia are associated with Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis (D2T-RA) independent of age and gender. *Arthritis Res Ther*. 2025 Jan 3;27(1):2. doi: 10.1186/s13075-024-03432-4.
63. Minhas D, Murphy A, Clauw DJ. Fibromyalgia and centralized pain in the rheumatoid arthritis patient. *Curr Opin Rheumatol*. 2023 May 1;35(3):170-174. doi: 10.1097/BOR.0000000000000929. Epub 2023 Feb 10.
64. 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 (PRO-CLAIR) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jul;26(7):766-774. doi: 10.1002/pds.4202. Epub 2017 Mar 26.
65. Scott IC, Whittle R, Bailey J, et al. Analgesic prescribing in patients with inflammatory arthritis in England: observational studies in the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 May 3;63(6):1672-1681. doi: 10.1093/rheumatology/kead463.
66. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. Научно-практическая ревматология. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DY, et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2023;61(2):188-198. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.04.2025/18.06.2025/21.06.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Полищук Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
Махмудов Х.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3583-9442>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>