

В.О. Бомбела
І.І. Шаповал
Л.В. Швець
Л.С. Перебетюк
І.І. Андрушко
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

ЦЕНТРАЛЬНА СЕНСИТИЗАЦІЯ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Біль є одним із основних інвалідизувальних чинників у пацієнтів з ревматичними захворюваннями, що чинить вагомий вплив на функціональні можливості таких хворих та значно погіршує їх якість життя. Зменшення вираженості болю є однією з важливих складових лікування, яка залежить як від локалізації та інтенсивності болю, так і від механізмів його формування. За результатами останніх досліджень, у хворих із запальними хворобами суглобів, окрім ноцицептивного та нейропатичного больового синдрому, до загальної перцепції болю може бути дотичним явище центральної сенситизації. Особливості центральної сенситизації задокументовані при різних больових станах, поширених у ревматологічній практиці, включаючи фіброміалгію, ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозуючий спондиліт, біль у нижній частині спини тощо. У представленій статті висвітлено останні дані щодо особливостей центральної сенситизації при ревматичних захворюваннях.

Ключові слова: центральна сенситизація, біль, запалення, ревматоїдний артрит, спондилоартрит, остеоартрит, фіброміалгія.

ВСТУП

Біль є основною клінічною маніфестацією більшої ревматичних захворювань, що суттєво модифікує психологічну та соціальну сферу діяльності пацієнтів і значно погіршує якість їх життя. Виникнення больового синдрому є результатом складної фізіологічної взаємодії центральної та периферичної нервової системи як відповідь на подразнювальний чинник [41, 56].

Зменшення вираженості болю є однією з важливих складових лікування, яка залежить як від локалізації та інтенсивності болю, так і від механізмів його формування [11]. Відомо, що біль може виникати внаслідок стимуляції ноцицепторів при запаленні чи пошкодженні периферичних тканин (ноцицептивний біль), або ж при ураженні нервової тканини чи внаслідок захворювань соматосенсорної нервової системи (нейропатичний біль) [53].

Останнім часом з'явилися дані, що у пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів, окрім ноцицептивного та нейропатичного больового синдрому, може розвиватися ноципластичний варіант болю, який виникає як наслідок модуляції загальної перцепції болю в центральній нервовій системі (ЦНС), що отримало назву «феномен центральної сенситизації» (ЦС) [9, 61]. ЦС — це підвищення збудливості ноцицептивних нейронів у ЦНС, насамперед в задніх рогах спинного мозку, внаслідок чого больові допорогові стимули сприймаються як больові [36].

Вперше опублікував докази щодо порушення центральних механізмів регулювання болю С. Woolf у 1983 р. [62]. Характерною ознакою механізму ЦС є збереження збудження в центральних сенсорних нейронах заднього рогу спинного мозку після припинення периферичних больових подразнень,

що триває певний час та підтримується стимулами дуже низької інтенсивності [14, 18]. І, як наслідок, передача наступних незначних больових чи больових стимулів сприймається як больове відчуття (алодинія), а відповідь на больові стимули значно посилюється (гіперальгезія).

Постійна дія таких стимулів на периферичну або ЦНС є одним із важливих чинників хронізації больового синдрому [9].

Як відомо, хронічний біль — це постійний або рецидивуючий біль тривалістю більше 3 міс [45]. Хронічний біль, що зберігається після завершення репаративних процесів, свідчить про те, що у його патогенез залучені механізми, що лежать за межами запалення, і які модифікують функцію самих нейронів. Така зміна може бути як наслідком пошкодження нерва, так і результатом ноципластичних змін, де ключову роль відіграє явище ЦС.

Нещодавні дослідження показали, що ЦС, яка лежить в основі формування хронічного болю, спричиняє стійке підвищення больової чутливості, больову реакцію ноцицепторів на больові стимули при значному зниженні ефективності центральної антиноцицепції [34, 44].

В умовах хронізації больового синдрому реєструються анатомічні зміни і в периферичних відділах нервової системи, задніх рогах спинного мозку і, як наслідок, посилення проведення больових стимулів [33]. Такі зміни підкреслюють залучення різних центральних механізмів підтримки больового синдрому.

Результати дослідження L. Arendt-Nielsen та співавторів (2017) свідчать, що у більш ніж 70% пацієнтів із хронічним суглобовим синдромом у патогенез формування болю залучені механізми ЦС [3].

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЦС У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Патофізіологічною основою ЦС є підвищення збудливості мембран основних нервових волокон та зниження гальмівного контролю антиноцицептивної системи, що виникає внаслідок пластичності соматосенсорної нервової системи у відповідь на запалення та пошкодження нервової системи [18].

Постійна інтенсивна стимуляція ноцицептивної системи активує периферичну сенситизацію та призводить до деполяризації мембран нейронів із вивільненням великої кількості нейромедіаторів у синаптичному просторі, що викликає активацію мікроглії, астроцитів та ряд нейрогуморальних реакцій з продукцією прозапальних цитокінів та хемокинів [28]. У відповідь на виражений біль активована мікроглія продукує ще більше прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 і фактор некрозу пухлин (ФНП), а в лікворі накопичується простагландин E2 (ПГЕ2) [20, 60]. Своєю чергою, ІЛ-1 β активує астроцити, які продукують ще більше цього ж ІЛ, формуючи хибне коло патологічних реакцій [44]. На фоні периферичної сенситизації відбувається активний синтез нейромедіаторів в ЦНС з формуванням феномену ЦС. Підтвердженням цього є вивільнення таких нейромедіаторів, як глутамат, аденозинтрифосфат (АТФ), серотонін, фактор росту нервів (ФРН), а також підвищена продукція субстанції Р та мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) [5, 60].

Літературні дані вказують, що центральна модуляція болю, яка є провідною ланкою в механізмах нейропластичності, зумовлюється гіперпродукцією BDNF і, як результат, активує та підтримує ЦС [27].

Не менш важливим нейропептидом, який широко експресується в периферичній та ЦНС та займає провідне місце в ноцицептивній трансмісії, є білок, зв'язаний з геном кальцитоніну (Calcitonin gene-related peptide — CGRP) [16, 17], що має здатність викликати нейрогенне запалення та сенситизацію перцептивних структур ЦНС [24]. Шляхом каскадзалежного фосфорилування рецепторів циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) CGRP сприяє підвищенню збудливості постсинаптичних нейронів [59]. CGRP також викликає сенситизацію периферичної нервової системи, підвищуючи експресію BDNF. Своєю чергою, BDNF збільшує ноцицептивну сенсорну передачу в аферентних нервах, зумовлюючи больову гіперчутливість. Крім того, BDNF відіграє провідну роль у механізмах формування больового синдрому при фіброміалгії, патогенетичною основою якої є ЦС [43, 52]. Нещодавні дослідження також показали, що BDNF, отриманий із сенсорних нейронів, є одним із важливих факторів трансформації гострого болю в хронічний [51]. Зниження порогу збудливості нейронів в ЦНС провокується внаслідок активації потенціалзалежних та по-

тенціалнезалежних іонних каналів. Активація саме цих каналів відбувається внаслідок зв'язування нейромедіаторів з відповідними рецепторами: глутамат із N-метил-D-аспарагіновою кислотою (NMDA) та амінокислотою AMPA, АТФ з P2X2, субстанція Р з NK1R, CGRP з CALCRL, ПГЕ2 з EP1-4, BDNF з TrkA, TrkB і TrkC [18, 35].

Таким чином, прозапальні цитокіни, рівень яких суттєво підвищується при запальних захворюваннях, є вагомими чинниками формування ЦС. Їх гіперпродукція є початковим етапом і тригером формування нейрогенного запалення та продукції нейромедіаторів, які підтримують механізми нейропластичності. Надмірна продукція цитокінів викликає підвищену проникність мембрани нейронів, тим самим зумовлюючи сенситизацію немієлінованих нервових волокон [63].

ДІАГНОСТИКА ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ЦС

Наявність феномену ЦС відмічають на основі встановлення основних її характеристик — гіперальгезії та алодинії. Окрім цих двох станів, ЦС має деякі інші особливості, хоча вони виявляються рідше. ЦС призводить до формування підвищеної чутливості не тільки до больових стимулів, а й до багатьох інших. Пацієнти з хронічним болем іноді можуть повідомляти про гіперчутливість до світла, звуків і запахів. Наприклад, звичайний рівень освітлення може здаватися надто яскравим, а запах парфумів викликати головний біль, запаморочення, нудоту. Також ЦС може проявлятися під маскою таких станів, як когнітивний дефіцит (зниження концентрації уваги, погіршення пам'яті), або ж у вигляді психоемоційних розладів (катастрофізація болю, депресія, тривога) [6, 34, 39]. Тому важливим фактором у розробці підходів до діагностики ЦС є розуміння того, що вона може виходити за межі ноцицептивної системи та не обмежуватися тільки відчуттям болю [36].

Прояви ЦС виявляються при різних патологічних станах, що характеризуються больовим синдромом, включаючи фіброміалгію, остеоартрит, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, біль у нижній частині спини тощо. У межах окремих патологічних станів між пацієнтами відзначають суттєві варіації щодо наявності та вираженості ЦС, що підкреслює важливість індивідуальної оцінки [13, 36].

Вираженість сенситизації оцінюється кількісним сенсорним тестуванням (Quantitative Sensory Testing — QST) — це комплексний метод оцінки сенсорних функцій, що містить ряд тестів, для кожного з яких можна використовувати різні стимули, включаючи температурні, механічні, електричні та вібраційні [30]. При цьому про наявність ЦС свідчить розширена гіперчутливість (поява підвищеної чутливості до болю за межами ділянки ураження), посилена часова сумація (підвищення інтенсивності болю при послідовних натисканнях в одну точку через рівні проміжки часу) та сприйняття болю або інших подразнювальних відчуттів

від подразників, які в нормі не повинні їх провокувати [57, 58].

Іншим важливим інструментом виявлення ЦС є Анкета центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory — CSI) — новий скринінговий інструмент для виявлення симптомів, пов'язаних з ЦС. Анкета була створена у 2012 р. T.G. Mayer із співавторами та складається з двох частин. Частина А містить 25 тверджень, пов'язаних із проявами ЦС, які оцінюються за шкалою Р. Лайкерта від 0 (ніколи) до 4 (завжди), тому загальна сума балів може коливатися від 0 до 100. Сума балів >40 дає змогу запідозрити наявність ЦС. На думку авторів CSI, частина В анкети не оцінюється для отримання остаточного результату, а лише ідентифікує, чи діагностовано у хворого раніше одну або декілька хвороб (із 7) з ознаками ЦС (мігрень або біль напруги, фіброміалгія, синдром подразненого кишечника, синдром неспокійних ніг, розлад скронево-нижньощелепного суглоба, синдром хронічної втоми та множинна чутливість до хімічних речовин) і 3 розлади, для яких характерні симптоми ЦС (депресія, тривожність або панічні атаки, травма шиї) [31, 32]. Існує україномовна версія CSI [1].

ЦЕНТРАЛЬНА СЕНСИТИЗАЦІЯ ПРИБРЕМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Результати різних досліджень свідчать, що ЦС є досить частим феноменом, який нерідко виявляють у пацієнтів із ревматичними захворюваннями. У дослідженні M.A. Guler та співавторів (2020), яке включало 193 пацієнти ревматологічного профілю, показано, що поширеність ЦС становила 41% при ревматоїдному артриті, 45,2% — при анкілозивному спондиліті, 62,2% — при остеоартриті та 94% — при фіброміалгії [13]. Відомо, що у пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів пов'язано з ЦС більша гіперчутливість призводить до формування хронічного «дифузного болю» («widespread pain») — відчуття болю в ділянках, віддалених від уражених суглобів [47, 50]. За даними M. Andersson та співавторів, хронічний дифузний біль визначався у 46% пацієнтів з ревматоїдним артритом [2]. Опубліковані результати перехресного дослідження A. Vilberg із співавторами (2018) засвідчили наявність дифузного болю у жінок з раннім ревматоїдним артритом. Серед 102 жінок з тривалістю захворювання ≤ 20 міс дифузний біль відмічався у 35,9% випадків. Наявність цього феномену супроводжувалася вищою активністю хвороби, вищою інтенсивністю больового синдрому та зниженням функціональних можливостей хворих [4].

Аналогічні результати отримані Y. Lee та співавторами (2018), які показали, що у 139 пацієнтів з ревматоїдним артритом низький больовий поріг та підвищена часова сумація асоціювалися з вищою активністю хвороби, гіршим загальним станом пацієнта, а також більшою кількістю болючих суглобів [25]. За результатами дослідження K. Noda (2022), серед 240 пацієнтів з активним ревматоїд-

ним артритом у 7,5% осіб виявлена ЦС, наявність якої також асоціювалася з вищою активністю захворювання, гіршою оцінкою загального стану пацієнта та вищою інтенсивністю болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [37]. У Бостонському дослідженні, яке включало 169 пацієнтів з ревматоїдним артритом, майже у половини пацієнтів (47,3%) виявили помірний або сильний біль, втому, катастрофічний біль і порушення сну, але з мінімальними ознаками периферичного запалення, що може вказувати на залучення центральних механізмів сенситизації [26]. Крім того, результати, встановлені за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), свідчать, що у хворих на ревматоїдний артрит з вищою активністю запального процесу реєстрували зміни в структурі головного мозку, що вказують на порушення центральних механізмів регулювання болю [48].

Фіброміалгія, в основі патогенезу якої вагоме місце займає явище ЦС, є досить поширеним як коморбідним, так і самостійним патологічним станом. S.S. Zhao разом з групою авторів встановили наявність коморбідної фіброміалгії у хворих на ревматоїдний артрит з поширеністю 18–24%, аксіальний спондилоартрит — 14–16% та псоріатичний артрит — 18% [65]. У пацієнтів з фіброміалгією відмічаються зміни сприйняття болю та патологічна обробка температурних подразнень. На користь цього твердження свідчить виявлена вища інтенсивність больового синдрому за ВАШ та під час впливу холодних стимулів у дослідженні H. Sandipan та співавторів (2020) [15]. Гіперчутливість до болю, зниження порогу сприйняття больового синдрому, наявність клінічних симптомів ЦС (біль, втома, безсоння) відмічають у більшості пацієнтів з фіброміалгією [12]. Згідно з даними перехресного дослідження N. Joharatnam та співавторів, у вибірці з 50 пацієнтів з активним ревматоїдним артритом 24 задовільняли критеріям фіброміалгії (ACR, 2010). Вираженість больових відчуттів при дії тиску над ураженими суглобами і віддалено від них мала прямий кореляційний зв'язок, а також асоціювалася з вищою інтенсивністю больового синдрому, вищими показниками активності ревматоїдного артриту та погіршенням психічного здоров'я [19]. За результатами S. Rehm та співавторів (2021), 31% пацієнтів з фіброміалгією демонстрували ознаки ЦС, визначені як наявність проявів гіперальгезії та алодинії. Ця ж група пацієнтів повідомляла про більшу вираженість болю [42].

Останніми роками ЦС була визнана феноменом, який зумовлює хронізацію болю у пацієнтів з остеоартритом [10, 38, 54]. За даними кількох метааналізів, у пацієнтів з остеоартритом відзначають підвищену інтенсивність та тривалість больового стимулу, поширення болю за межі уражених суглобів, підвищену чутливість до болю від дії тиску та термічних подразників, а також посилення часової сумації [7, 40]. Дослідження The Nor-Hand виявило високу поширеність ЦС та зв'язок між нею та сильним болем у суглобах кистей у пацієнтів з остеоартритом [55]. Прове-

дено також кілька невеликих досліджень, які демонструють підвищену чутливість та патологічне сприйняття болю в осіб з остеоартритом колінного суглоба порівняно з групою контролю [66]. Що стосується дослідження поширеності ЦС у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба, то результати характеризуються значною варіабельністю. Так, за даними G.G. Elsehrawy, серед 68 пацієнтів з остеоартритом у 85,3% діагностовано ЦС за анкетною CSI [10]. Водночас S.H. Kim та співавтори (2019) виявили ЦС у 48% із 941 пацієнта, а Koh та співавтори (2019) — лише у 24% із 422 пацієнтів [22, 23].

Вважається, що ЦС є одним із основних механізмів хронічного болю в нижній частині спини [49]. За допомогою QST у таких пацієнтів виявляється підвищена чутливість до болю при дії тиску та посилення часової сумації [8]. Результати дослідження А. Mibu та співавторів (2019) засвідчують вищі показники анкети CSI у групі пацієнтів із хронічним болем в нижній частині спини порівняно з групою контролю. Також показники CSI прямолінійно корелювали із показниками вираженості болю за ВАШ у цієї групи пацієнтів [29]. J. Zafereo та співавтори (2021) у своєму дослідженні продемонстрували, що у пацієнтів із хронічним скелетно-м'язовим болем вищі показники анкети CSI асоціювалися зі зниженням больового порогу до дії термічного та механічного подразника, а також з гіршими показниками оцінки якості життя [64].

ЦС також виявляють і при інших ревматичних захворюваннях, які супроводжуються хронічним больовим синдромом. Зокрема, за результатами дослідження S. Şaş, (2018), ЦС реєструвалася у 46,6% пацієнтів з аксіальним спондилоартритом порівняно з 13,7% в осіб групи контролю [46]. Результати Нідерландського дослідження [21] також продемонстрували високу поширеність ЦС у хворих з анкілозивним спондилітом: у 45% пацієнтів виявлена ЦС за анкетною CSI. Показник CSI ≥ 40 був суттєво пов'язаний з гіршими показниками оцінки якості життя та показниками активності захворювання [21].

Таким чином, ЦС є досить поширеним патогенетичним феноменом формування хронічного болю у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, характеризується персистентністю та вираженістю больового синдрому, складністю асоціативних зв'язків з активністю запального процесу та модуляцією клінічних маніфестацій захворювання. Розуміння механізмів формування ЦС та її діагностика є важливим аспектом у виборі подальшої тактики лікування пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Станіславчук М.А., Бомбела В.О., Шкарівський Ю.Л. (2022) Переклад, крос-культуральна адаптація і валідизація анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) для хворих на ревматоїдний артрит. Львівський клінічний вісник, № 1(37)–2(38): 21–27. doi.org/10.25040/lkv2022.01-02.021.
2. Andersson M.L., Svensson B., Bergman S. (2013) Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the rela-

tion between pain and disease activity measures over the first 5 years. The Journal of rheumatology, 40(12): 1977–1985. doi.org/10.3899/jrheum.130493.

3. Arendt-Nielsen L. (2017) Pain sensitisation in osteoarthritis. Clinical and experimental rheumatology, 35 Suppl. 107(5): 68–74.
4. Bilberg A., Bremell T., Bjersing J. et al. (2018) High prevalence of widespread pain in women with early rheumatoid arthritis. Scandinavian journal of rheumatology, 47(6): 447–454. doi.org/10.1080/03009742.2018.1447683.
5. Chen G., Zhang Y.Q., Qadri Y.J. et al. (2018) Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain. Neuron, 100(6): 1292–1311. doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.009.
6. de la Rosa-Díaz I., Barrero-Santiago L., Acosta-Ramírez P. et al. (2022) Cross-Sectional Comparative Study on Central Sensitization-Psychosocial Associated Comorbidities and Psychological Characteristics in Breast Cancer Survivors with Nociceptive Pain and Pain with Neuropathic Features and without Pain. Life, 12: 1328. doi.org/10.3390/life12091328
7. De Oliveira Silva D., Rathleff M.S., Petersen K. et al. (2019) Manifestations of Pain Sensitization Across Different Painful Knee Disorders: A Systematic Review Including Meta-analysis and Metaregression. Pain medicine (Malden, Mass.), 20(2): 335–358. doi.org/10.1093/pm/pny177.
8. den Bandt H.L., Paulis W.D., Beckwée D. et al. (2019) Pain Mechanisms in Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-analysis of Mechanical Quantitative Sensory Testing Outcomes in People With Nonspecific Low Back Pain. The Journal of orthopaedic and sports physical therapy, 49(10): 698–715. doi.org/10.2519/jospt.2019.8876.
9. Dydyk A.M., Givler A. (2023) Central Pain Syndrome. In StatPearls. StatPearls Publishing.
10. Elsehrawy G.G., Ibrahim M.E., Elshaarawy N.K. et al. (2023) Functional ability in knee osteoarthritis: role of neuropathic pain and central sensitization. Egypt Rheumatol. Rehabil., 50: 27. doi.org/10.1186/s43166-023-00193-x.
11. Finnerup N.B., Kuner R. & Jensen T.S. (2021) Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. Physiological reviews, 101(1): 259–301. doi.org/10.1152/physrev.00045.2019.
12. Garcia-Hernandez A., de la Coba P., Reyes Del Paso G.A. (2022) Central sensitization pain and autonomic deficiencies in fibromyalgia. Clinical and experimental rheumatology, 40(6): 1202–1209. doi.org/10.55563/clinexprheumatol/n280oi.
13. Guler M.A., Celik O.F., Ayhan F.F. (2020) The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. Clinical rheumatology, 39(1): 269–274. doi.org/10.1007/s10067-019-04749-1.
14. Harte S.E., Harris R.E., Clauw D.J. (2018) The neurobiology of central sensitization. J. Appl. Behav. Res., 23: e12137. doi.org/10.1111/jabr.12137.
15. Sandipan H. et al. (2020) A Cross-Sectional Study on Central Sensitization and Autonomic Changes in Fibromyalgia. Frontiers in neuroscience vol. 14: 788. 4 Aug. doi:10.3389/fnins.2020.00788.
16. Henson B., Hollingsworth H., Nevois E. et al. (2020) Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Antagonists and Their Use in Migraines. Journal of pain & palliative care pharmacotherapy, 34(1): 22–31. doi.org/10.1080/15360288.2019.1690616.
17. Iyengar S., Ossipov M.H., Johnson K.W. (2017) The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. Pain, 158(4): 543–559. doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000831.
18. Ji R.R., Nackley A., Huh Y. et al. (2018) Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. Anesthesiology, 129(2): 343–366. doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130.
19. Joharatnam N., McWilliams D.F., Wilson D. et al. (2015) A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy, 17(1): 11. doi.org/10.1186/s13075-015-0525-5.
20. Karavis M.Y., Sifaka I., Vadalouca A. et al. (2023) Role of Microglia in Neuropathic Pain. Cureus, 15(8): e43555. doi:10.7759/cureus.43555.

21. **Kieskamp S.C., Paap D., Carbo M.J.G. et al.** (2022) Central sensitization has major impact on quality of life in patients with axial spondyloarthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 52: 151933. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.11.006.
22. **Kim S.H., Yoon K.B., Yoon D.M. et al.** (2015) Influence of Centrally Mediated Symptoms on Postoperative Pain in Osteoarthritis Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Prospective Observational Evaluation. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 15(6): E46–E53. doi.org/10.1111/papr.12311.
23. **Koh I.J., Kim M.S., Sohn S. et al.** (2019) Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 101(1): 64–73. doi.org/10.2106/JBJS.18.00347.
24. **Korucu R.U., Karadağ A., Taş A. et al.** (2020) Serum Calcitonin Gene-Related Peptide and Receptor Protein Levels in Patients With Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Archives of rheumatology*, 35(4): 463–467. doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2020.7783.
25. **Lee Y.C., Bingham C.O., Edwards R.R. et al.** (2018) Association Between Pain Sensitization and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care & Research*, 70(2): 197–204. doi:10.1002/acr.23266.
26. **Lee Y.C., Frits M.L., Iannaccone C.K. et al.** (2014) Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis & rheumatology (Hoboken N.J.)*, 66(8): 2006–2014. doi.org/10.1002/art.38682.
27. **Long T., He W., Pan Q. et al.** (2020) Microglia P2X4R-BDNF signalling contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced chronic migraine model. *J. Headache Pain*, 21: 4. doi.org/10.1186/s10194-019-1070-4.
28. **McGovern A.E., Short K.R., Kywe Moe A.A. et al.** (2018) Translational review: Neuroimmune mechanisms in cough and emerging therapeutic targets. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 142(5): 1392–1402. doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.004.
29. **Mibu A., Nishigami T., Tanaka K. et al.** (2019) Difference in the impact of central sensitization on pain-related symptoms between patients with chronic low back pain and knee osteoarthritis. *Journal of pain research*, 12: 1757–1765. doi.org/10.2147/JPR.S200723.
30. **Mücke M., Cuhls H., Radbruch L. et al.** (2021) Quantitative sensory testing (QST). English version. *Quantitative sensorische Testung (QST)*. Schmerz (Berlin, Germany), 35(Suppl. 3): 153–160. doi.org/10.1007/s00482-015-0093-2.
31. **Neblett R.** (2018) The central sensitization inventory: A user's manual. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 23(2): e12123. doi:10.1111/jabr.12123.
32. **Neblett R., Cohen H., Choi Y. et al.** (2013) The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *The journal of pain*, 14(5): 438–445. doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.012.
33. **Nijs J., Lahousse A., Kapreli E. et al.** (2021) Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *Journal of clinical medicine*, 10(15): 3203. doi.org/10.3390/jcm10153203.
34. **Nijs J., Malfliet A., Nishigami T.** (2023) Nociceptive pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians. *Brazilian journal of physical therapy*, 27(3): 100518. doi.org/10.1016/j.bjpt.2023.100518.
35. **Nijs J., Mees M., Versijpt J. et al.** (2015) Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target?. *Expert opinion on therapeutic targets*, 19(4): 565–576. doi.org/10.1517/14728222.2014.994506.
36. **Nijs J., George S.Z., Clauw D.J. et al.** (2021) Central sensitization in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology*, 3(5): e383–e392. doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00032-1.
37. **Noda K., Saitou M., Matsushita T. et al.** (2022) How do central sensitization features affect symptoms among patients with rheumatoid arthritis? Analysis of pain descriptors and the effect of central sensitivity syndrome on patient and evaluator global assessments. *Clinical and experimental rheumatology*, 40(11): 2119–2124. doi.org/10.55563/clinexprheumatol/nyxvyyu.
38. **Ohashi Y., Uchida K., Fukushima K. et al.** (2023). Mechanisms of Peripheral and Central Sensitization in Osteoarthritis Pain. *Cureus*, 15(2): e35331. doi.org/10.7759/cureus.35331.
39. **Pressman A.J., Peterlin B.L., Tompkins D.A. et al.** (2017) Pain catastrophizing may moderate the association between pain and secondary hyperalgesia. *Journal of applied biobehavioral research*, 22(1): e12096. doi.org/10.1111/jabr.12096.
40. **Previtali D., Capone G., Marchettini P. et al.** (2022) High Prevalence of Pain Sensitization in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis with Meta-Regression. *Cartilage*, 13(1): 19476035221087698. doi.org/10.1177/19476035221087698.
41. **Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al.** (2020) The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9): 1976–1982. doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939.
42. **Rehm S., Sachau J., Hellriegel J. et al.** (2021). Pain matters for central sensitization: sensory and psychological parameters in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain reports*, 6(1): e901. doi.org/10.1097/PR9.0000000000000901.
43. **Ren K., Dubner R.** (2007) Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Molecular neurobiology*, 35(3): 224–235.
44. **Salaffi F., Giacobazzi G., Di Carlo M.** (2018) Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain research & management*, 2018: 8564215. doi.org/10.1155/2018/8564215.
45. **Santiago V.** (2022) Painful Truth: The Need to Re-Center Chronic Pain on the Functional Role of Pain. *Journal of pain research*, 15: 497–512. doi.org/10.2147/JPR.S347780.
46. **Şaş S., Cengiz G., Kaplan H.** (2023) The effect of central sensitization on disease activity measures, quality of life and clinical parameters in axial spondyloarthritis: a cross-sectional study. *Journal of rheumatic diseases*, 30(3): 176–184. doi.org/10.4078/jrd.2023.0009.
47. **Schelin M., Westerlind H., Lindqvist J. et al.** (2021). Widespread non-joint pain in early rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 50(4): 271–279. doi.org/10.1080/03009742.2020.1846778.
48. **Schrepf A., Kaplan C. M., Ichesco E. et al.** (2018) A multimodal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nature communications*, 9(1): 2243. doi.org/10.1038/s41467-018-04648-0.
49. **Schuttert I., Timmerman H., Petersen K.K. et al.** (2021) The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitization in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 10(24): 5931. doi.org/10.3390/jcm10245931.
50. **Shiple M.** (2018) Chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome. *Medicine*, 46(4): 252–255. doi:10.1016/j.mpmed.2018.01.009.
51. **Sikandar S., Minett M.S., Millet Q. et al.** (2018) Brain-derived neurotrophic factor derived from sensory neurons plays a critical role in chronic pain. *Brain : a journal of neurology*, 141(4): 1028–1039. doi.org/10.1093/brain/awy009.
52. **Srinivasan S., Maloney E., Wright B. et al.** (2019) The problematic nature of fibromyalgia diagnosis in the community. *ACR open rheumatology*, 1(1): 43–51.
53. **St John Smith E.** (2018) Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *Journal of neurology*, 265(2): 231–238. doi.org/10.1007/s00415-017-8641-6.
54. **Steen Pettersen P., Neogi T., Magnusson K. et al.** (2019) Peripheral and central sensitization of pain in individuals with hand osteoarthritis and associations with self-reported pain severity. *Arthritis Rheumatol (Hoboken N.J.)* 71: 1070. doi.org/10.1002/ART.40850.
55. **Steen Pettersen P., Neogi T., Magnusson K. et al.** (2022) Associations between joint pathologies and central sensitization in persons with hand osteoarthritis: results from the Nor-Hand study. *Rheumatology*, 61(12): 2185–2193. doi.org/10.1093/rheumatology/kzab111.

matology (Oxford, England), 61(6): 2316–2324. doi.org/10.1093/rheumatology/keab708.

56. **Taylor S.S., Noor N., Urits I. et al.** (2021) Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain and therapy*, 10(2): 875–892. doi.org/10.1007/s40122-021-00279-4.

57. **Treede R.D.** (2019) The role of quantitative sensory testing in the prediction of chronic pain. *Pain*, 160 (Suppl. 1): S66–S69. doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001544.

58. **Trouvin A.P., Attal N., Perrot S.** (2022) Assessing central sensitization with quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *Joint bone spine*, 89(5): 105399. doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105399.

59. **Urits I., Li N., Bahrun E. et al.** (2020) An evidence-based review of CGRP mechanisms in the propagation of chronic visceral pain. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 34(3): 507–516. doi.org/10.1016/j.bpa.2020.06.007.

60. **Vanderwall A.G., Milligan E.D.** (2019) Cytokines in Pain: Harnessing Endogenous Anti-Inflammatory Signaling for Improved Pain Management. *Frontiers in immunology*, 10: 3009. doi.org/10.3389/fimmu.2019.03009.

61. **Volcheck M.M., Graham S.M., Fleming K.C. et al.** (2023) Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: Better understanding, better management. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 90(4): 245–254. doi.org/10.3949/ccjm.90a.22019.

62. **Woolf C.J.** (1983) Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 306(5944): 686–688. doi.org/10.1038/306686a0.

63. **Yang Q.Q., Li H.N., Xia Y.T. et al.** (2022) Red Nucleus Interleukin-6 Evokes Tactile Allodynia in Male Rats Through Modulating Spinal Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Cytokines. *Frontiers in molecular neuroscience*, 15: 820664. doi.org/10.3389/fnmol.2022.820664.

64. **Zafereo J., Wang-Price S., Kandil E.** (2021) Quantitative Sensory Testing Discriminates Central Sensitization Inventory Scores in Participants with Chronic Musculoskeletal Pain: An Exploratory Study. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 21(5): 547–556. doi.org/10.1111/papr.12990.

65. **Zhao S.S., Duffield S.J., Goodson N.J.** (2019) The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 33(3): 101423. doi.org/10.1016/j.berh.2019.06.005.

66. **Zolio L., Lim K.Y., McKenzie J.E. et al.** (2021) Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil.*, 29: 1096–1116. doi.org/10.1016/J.JOCA.2021.03.021.

CENTRAL SENSITIZATION IN RHEUMATIC DISEASES

**V.O. Bombela, I.I. Shapoval, L.V. Shvets,
L.S. Perebetyuk, I.I. Andrushko,
M.A. Stanislavchuk**

*National Pirogov Memorial Medical University,
Vinnytsya*

Abstract. *Pain is a leading cause of disability in patients with rheumatic diseases, which significantly affects the functional capabilities of such patients and significantly worsens their quality of life. A reduction in pain intensity is one of the important components of treatment, which depends both on the localization and intensity of pain, and on the mechanisms of its formation. Recent evidence suggests that in patients with inflammatory joint diseases, in addition to nociceptive and neuropathic pain, general pain perception may be associated with central sensitization. Features of central sensitisation have been documented in various pain conditions common in rheumatology practice, including fibromyalgia, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, lower back pain, etc. The article presents the latest data on the features of central sensitization in rheumatic diseases.*

Key words: central sensitization, pain, inflammation, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, osteoarthritis, fibromyalgia.

Адреса для листування:

Бомбела Віталій Олексійович
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
кафедра внутрішньої медицини № 1
E-mail: docbbvo@gmail.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

AbbVie та Umoja Biopharma співпрацюватимуть у розробці нових методів клітинної терапії в онкології

Фармацевтичний гігант AbbVie та біофармацевтична компанія Umoja Biopharma, що спеціалізується на перепрограмуванні Т-лімфоцитів *in vivo* для боротьби з раковими клітинами та досягненні тривалої ремісії у пацієнтів з онкопатологією, оголосили про підписання двох ексклюзивних угод стосовно розробки декількох кандидатів у препарати для CAR-T-клітинної терапії при онкологічних захворюваннях з використанням платформи VivoVec™. Ця платформа поєднує новітню технологію доставки генів лентивірусними векторами у поєднанні з комплексом для таргетування та ак-

тивації Т-клітин. Це дозволяє Т-клітинам організму виробляти власні CAR-T-клітини для боротьби з раком *in vivo*.

Перша угода надає AbbVie право на ліцензування розроблених за цією платформою кандидатів у препарати для CAR-T-клітинної терапії, включаючи UB-VV111 для лікування гематологічних злоякісних новоутворень. Згідно з умовами другої угоди, компанії можуть працювати над розробкою до 4 додаткових кандидатів у препарати для обраних мішеней. За умовами договорів, Umoja може отримати до 1,4 млрд дол. США за виконання опціонів, R&D, а також додаткові досягнення, пов'язані з продажем.

За матеріалами [abbvie.com](https://www.abbvie.com)