

Хроническая скелетно-мышечная боль. Ведущий симптом или коморбидная патология?

Олюнин Ю.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Современные тенденции развития персонализированной медицины диктуют необходимость трактовки хронической боли как многофакторного биопсихосоциального феномена. Комплексный интегрированный подход к ведению пациентов с хронической болью включает нозологическую диагностику, оценку факторов, определяющих персистенцию боли и коморбидной патологии, использование необходимых фармакологических и нефармакологических методов лечения.

В настоящее время для фармакотерапии хронической боли, имеющей преимущественно ноцицептивную природу, применяются прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты. Мелоксикам (Мовалис®) наряду с высокой эффективностью имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо зарекомендовал себя в лечении хронической скелетно-мышечной боли. При хронической боли, ассоциированной преимущественно с невропатией и центральной сенситизацией, препаратами выбора считаются трициклические антидепрессанты, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин, лиганды $\alpha_{2\delta}$ прегабалин и габапентин.

Ключевые слова: ревматические заболевания; хроническая боль; центральная сенситизация; ноцицептивная боль; лечение.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; olyunin@mail.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Хроническая скелетно-мышечная боль. Ведущий симптом или коморбидная патология? Современная ревматология. 2022;16(3):96–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-96-102

Chronic musculoskeletal pain. Leading symptom or comorbid pathology?

Olyunin Yu.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Current trends in the development of personalized medicine dictate the need to interpret chronic pain as a multifactorial biopsychosocial phenomenon. A comprehensive integrated approach to the management of patients with chronic pain includes nosological diagnostics, assessment of factors that determine the persistence of pain and comorbid pathology, and the use of necessary pharmacological and non-pharmacological methods of treatment.

Currently, primarily non-steroidal anti-inflammatory drugs are used for the pharmacotherapy of chronic pain, which is predominantly nociceptive in nature. Meloxicam (Movalis®), along with high efficacy, has a favorable safety profile and has proven itself in the treatment of chronic musculoskeletal pain. For chronic pain associated predominantly with neuropathy and central sensitization, the drugs of choice are tricyclic antidepressants, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine, the $\alpha_{2\delta}$ ligands pregabalin and gabapentin.

Key words: rheumatic diseases; chronic pain; central sensitization; nociceptive pain; treatment.

Contact: Yuriy Aleksandrovich Olyunin; olyunin@mail.ru

For reference: Olyunin YuA. Chronic musculoskeletal pain. Leading symptom or comorbid pathology? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(3):96–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-96-102

Хроническая боль занимает особое место в жизни пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). Она является основной причиной обращений за медицинской помощью и длительной медикаментозной терапии, связанной с высоким риском неблагоприятных реакций. В ряде случаев для купирования боли приходится прибегать к серьезным хирургическим вмешательствам. В число наиболее значимых причин хронической скелетно-мышечной боли входят остеоартрит (ОА) и хронические воспалительные заболевания суставов, включая ревматоидный артрит (РА) и спондилоартриты [1]. Независимо от диагноза, болевой синдром является ведущим проявлением всех этих заболеваний.

Хроническая боль представляет собой комплексное сенсорное и эмоциональное переживание. Ее сенсорный аспект

характеризуется локализацией и интенсивностью болевых ощущений, которые определяют выраженность негативной динамики эмоционального фона. В формировании клинической картины заболевания заметную роль также могут играть когнитивные факторы, поскольку предшествующий жизненный опыт пациента во многом определяет его реакцию на появление угрозы, вызванной болью, и может способствовать возникновению тревоги и страха [2]. На восприятие боли существенно влияют и другие факторы, включая сопутствующие заболевания, наличие социальной поддержки, уровень образования, личностные особенности, предполагаемую эффективность лечения и доступность медицинской помощи [3]. Поэтому при наличии сопоставимых объективных изменений выраженность клинической симптоматики у раз-

ных больных может существенно варьироваться. Имеющиеся у таких пациентов утомляемость и функциональная недостаточность способствуют развитию депрессии, которая очень часто встречается у пациентов с хроническими скелетно-мышечными заболеваниями [4]. В свою очередь, депрессия ассоциируется не только с увеличением интенсивности боли, но и со снижением приверженности лечению и его эффективности. Одним из факторов, определяющих развитие депрессии и утомляемости у больных с РЗ, может быть нарушение сна, которое часто встречается у них при наличии хронической боли. Она нередко становится причиной депривации сна и нарушения его архитектуры. Эти изменения приводят к снижению болевого порога и усугубляют имеющийся у пациента дискомфорт [5].

Возникающий при этом порочный круг обуславливает нарастание интенсивности боли и прогрессирование функциональной недостаточности, а также повышает риск развития центральной сенситизации [6]. Хроническая боль встречается при разных заболеваниях, и ее возникновение может быть индуцировано многими факторами. В то же время механизмы ее формирования при разных нозологиях во многом схожи. Такая общность механизмов развития позволяет рассматривать хроническую боль не просто как симптом, который может встречаться при разных болезнях, а как самостоятельное заболевание, являющееся коморбидным по отношению к основной, «индексной» болезни и имеющее с ней единые патогенетические механизмы [7].

Работы последних 20 лет показывают, что хроническая боль может персистировать независимо от наличия тканевого повреждения вследствие повышенной сенситизации центральной или периферической нервной системы [8]. Современные тенденции развития персонализированной медицины диктуют необходимость *трактовки хронической боли как многофакторного биопсихосоциального феномена [9]. Ее формирование рассматривается как результат комплексного динамического взаимодействия нейробиологических процессов и психосоциальных факторов, способных оказывать негативное или протективное воздействие.* При этом болевые ощущения, имеющие сходный патогенез, у разных больных могут существенно различаться из-за индивидуального восприятия боли, обусловленного особенностями взаимодействия между биологическими механизмами и психосоциальными факторами.

Появление боли при скелетно-мышечных заболеваниях связано в основном с патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, которые индуцируют ноцицептивную боль, обусловленную тканевым повреждением. Этот тип боли при РЗ играет ведущую роль и обусловлен прежде всего развитием хронического воспалительного процесса, поражающего в первую очередь синовиальную оболочку суставов и околосуставных мягких тканей. Воспаление при РЗ является основным объектом терапевтического воздействия и в части случаев может быть успешно купировано [10, 11]. Тканевое повреждение сопровождается повышением периферической чувствительности и снижением порога болевых ощущений. При недостаточной эффективности лечения периферическая сенситизация может сохраняться длительное время, сопровождаясь патологическими изменениями периферических нервов и центральной нервной системы [12].

Периферическая сенситизация при РЗ обычно обусловлена влиянием воспалительных стимулов. Возбудимость

нервных волокон повышается при взаимодействии поверхностных рецепторов ноцицепторных клеток с различными провоспалительными и болевыми сигнальными молекулами. В свою очередь, центральная сенситизация развивается при нарушении ноцицепции и опосредована молекулярными изменениями, ведущими к реорганизации нейрональной сети и повышению возбудимости центральной нервной системы [13].

Чувствительность афферентных нервных волокон может повышаться под влиянием повреждающих стимулов и снижаться после их устранения. Однако нейронное ремоделирование, являющееся основой центральной гиперчувствительности к боли, способно персистировать в течение неопределенно долгого времени, индуцируя боль, не связанную с наличием тканевого повреждения [14]. Центральная сенситизация считается одним из основных механизмов формирования хронической боли при РЗ [15]. Она также может быть источником болевых ощущений при ряде других болезней, включая головную боль, синдром хронической усталости и эндометриоз [16].

При визуализации структур головного мозга у пациентов с хронической болью была выявлена значительная функциональная и морфологическая реорганизация, причем некоторые из этих изменений, по-видимому, являются общими для болевых синдромов различного происхождения [17]. Судя по данным визуализационной морфометрии, хроническая боль при разных заболеваниях ассоциируется с уменьшением объема серого вещества в разных регионах мозга, участвующих в обработке болевых ощущений, включая переднюю поясную извилину, соматосенсорную кору, островок и таламус. Структурные изменения выявлялись также в регионах, которые обычно не ассоциируются с восприятием боли, но, по-видимому, связаны с изменениями, сопровождающими хроническую боль, включая когнитивные и эмоциональные нарушения.

В целом изменения периферической и центральной нервной системы, которые были обнаружены с помощью методов нейровизуализации, позволяют расценивать хроническую боль как патологическое состояние нервной системы, связанное с нарушением адаптации. Негативные психосоциальные факторы, такие как дистресс, страх и катастрофизация, могут усугублять имеющиеся болевые ощущения и последствия хронической боли. В то же время социальная поддержка, освоение навыков активного преодоления трудностей и самоэффективность помогают улучшить прогноз [18].

Хроническая боль нередко сопровождается ухудшением настроения и расстройствами тревожно-депрессивного спектра, частота которых при наличии хронических воспалительных заболеваний суставов может достигать 64–96% [2, 19]. В крупных популяционных наблюдательных исследованиях было показано, что тревожные расстройства и ухудшение настроения при наличии хронической боли в шее и спине встречаются вдвое чаще, чем при отсутствии боли [20]. При этом тревожные расстройства обычно предшествовали появлению хронической боли, а депрессия чаще развивалась после ее возникновения [21]. Пациенты с более сильной и постоянной болью оказались в большей степени склонны к беспокойству, нервозности и тревоге, давали более низкую оценку состоянию своего здоровья и чаще принимали антидепрессанты, чем больные с менее интенсивной болью [22].

Связь хронической боли с тревогой и депрессией может быть двусторонней, но эта особенность пока изучена недостаточно. Наличие клинического перекреста между хронической болью и расстройствами тревожно-депрессивного спектра позволяет говорить о возможности перекреста нейробиологических механизмов. При исследовании головного мозга с помощью методов нейровизуализации было выявлено убедительное сходство изменений при хронической боли и расстройствах настроения, особенно в лимбической системе [23, 24]. Наличие у пациентов хронической боли сопровождалось уменьшением объема гиппокампа, и аналогичные изменения были зафиксированы при депрессивных расстройствах [25, 26].

В некоторых исследованиях была установлена ассоциация между заболеваниями, сопровождающимися хронической болью, и нарушением сна [27]. Судя по имеющимся данным, эта связь носит двусторонний характер, причем нарушение сна может быть более сильным предиктором боли. У больных РА было выявлено снижение кондиционной модуляции боли, которое может способствовать увеличению ее интенсивности, причем данное изменение процессинга болевых ощущений было связано с нарушением сна [28]. Отмечается корреляция между хронической болью, тревожно-депрессивными расстройствами и нарушением сна. Боль являлась значимым предиктором выраженности бессонницы даже при условии контроля симптомов тревоги и депрессии. При этом у пациентов с хронической болью и депрессией отмечались более выраженные нарушения сна, чем при отсутствии таких проявлений [29].

Существенное влияние на боль могут оказывать социальные меры и межличностные контакты. У пациентов с хронической болью хорошая социальная поддержка ассоциируется с улучшением функционального статуса, тогда как чрезмерная забота родителей или партнеров была связана с большей выраженностью боли и обусловленной болью инвалидизацией [30]. У больных артритом недостаточная социальная поддержка усугубляет проявления депрессии и нарушение трудоспособности. В то же время участие психотерапевта в лечении пациентов с хронической болью позволяет существенно оптимизировать результаты терапии [31].

В целом имеющиеся на сегодняшний день результаты изучения хронической боли показывают, что она представляет собой не просто проявление какого-либо заболевания, а, скорее, многомерное патологическое состояние, которое обуславливает необходимость существенной коррекции методов оценки статуса пациентов и лечения заболеваний, сопровождающихся хронической болью. Формирующееся в нервной системе ощущение боли определяется динамическим взаимодействием биологических, психологических и социальных процессов.

Комплексный интегрированный подход к ведению пациентов с хронической болью включает нозологическую диагностику, оценку факторов, определяющих персистенцию боли и коморбидной патологии, использование необходимых фармакологических и нефармакологических методов, направленных на уменьшение интенсивности боли, улучшение функционального статуса и качества жизни больных.

Современная классификация заболеваний, сопровождающихся хронической болью, подразделяет ее на семь основных категорий [32]. Выделяют хроническую боль, связанную со злокачественными новообразованиями; посттрав-

матическую и постхирургическую; невропатическую; головную и орофациальную; висцеральную, а также скелетно-мышечную боль. Седьмая категория представлена первичной хронической болью неизвестной этиологии. Сюда относят хроническую распространенную боль (например, фибромиалгия), комплексный региональный болевой синдром, хроническую первичную головную и орофациальную боль (например, хроническая мигрень), хроническую первичную висцеральную боль (например, синдром раздраженного кишечника), хроническую первичную скелетно-мышечную боль (например, хроническая боль в нижней части спины).

Первичная хроническая боль определяется как боль в одной или нескольких анатомических областях, которая персистирует или рецидивирует на протяжении более 3 мес, ассоциируется со значительным эмоциональным дистрессом или функциональными нарушениями (препятствуя выполнению повседневных действий или участию в социальной жизни), и ее возникновение нельзя объяснить наличием у пациента другого состояния, которое может быть причиной развития хронической боли [33].

Вторичные хронические болевые синдромы связаны с другими заболеваниями, при которых боль может рассматриваться изначально как симптом. Вторичная хроническая скелетно-мышечная боль представляет собой персистирующую или рецидивирующую боль, которая возникает как проявление заболевания, поражающего кости, суставы, мышцы или другие ткани опорно-двигательного аппарата [34]. Эта боль может появляться спонтанно или при движениях. Данная категория ограничивается ноцицептивной болью и не включает боль, которая может ощущаться в области структурных компонентов опорно-двигательного аппарата, но там не возникает (например, боль при компрессионной невропатии или отраженная висцеральная боль).

Нозологические формы в рамках данной категории выделяются в соответствии с основными патогенетическими механизмами, включая персистирующее воспаление инфекционной, аутоиммунной или метаболической природы (например, хронические воспалительные заболевания суставов), структурные изменения костей, суставов или мышц (например, симптоматический остеоартрит), а также хроническую скелетно-мышечную боль, связанную с заболеваниями моторной нервной системы (например, спастика после повреждения спинного мозга или ригидность при болезни Паркинсона). Хорошо известные заболевания опорно-двигательного аппарата, причины которых до конца непонятны, такие как неспецифическая боль в спине или хроническая распространенная боль, отнесены в раздел первичной хронической боли [33].

Выявление первичных заболеваний имеет большое значение для определения тактики лечения, поскольку для коррекции нарушений, связанных с различными нозологиями, могут потребоваться специфические средства. Так, основой лечения хронических воспалительных заболеваний суставов являются синтетические базисные противовоспалительные препараты, которые часто назначаются в комбинации с глюкокортикоидами и генно-инженерными биологическими препаратами. В то же время на определенной стадии первичного заболевания хроническая боль становится самостоятельной проблемой. Во многих случаях она сохраняется даже после успешного лечения первичного заболевания. Наличие такой боли может серьезно затруднять оценку статуса

больного и эффективности лечения, которое проводится по поводу первичной патологии.

В настоящее время для определения активности ряда скелетно-мышечных заболеваний и эффективности проводимой терапии широко используются количественные показатели, причем к числу наиболее информативных относятся параметры, которые оценивает сам больной. Так, одним из наиболее существенных компонентов суммарных индексов, характеризующих активность РА, является общая оценка пациентом состояния своего здоровья, которая далеко не всегда хорошо согласуется с величиной объективных показателей воспалительной активности при данном заболевании [35]. Наличие у таких пациентов хронической боли, обусловленной центральной сенситизацией, может искажать оценку активности РА и приводить к необоснованной коррекции эффективной в целом противовоспалительной терапии.

В такой ситуации лечение заболевания, послужившего первичным источником боли, зачастую не дает желаемого результата. Изучение патогенетических особенностей развития хронической боли в каждом конкретном случае может представлять не меньший интерес, чем выявление этиологических факторов боли, поскольку существуют методы лечения, направленные на подавление конкретных механизмов формирования хронической боли. При определении характера болевых ощущений ноцицептивная боль (например, при ОА) обычно описывается как ноющая, пульсирующая или колющая, невропатическая — как тактильная или температурная аллодиния, ощущение покалывания, жжения, удара током, в ряде случаев она сопровождается онемением. Центральная сенситизация способствует появлению распространенной боли, гиперчувствительности к сенсорным стимулам (свет, звук и запах), которая часто сочетается с аффективными и когнитивными нарушениями [36–38].

Персистирующая боль, независимо от ее типа и патогенетических механизмов, может существенно меняться под влиянием психосоциальных факторов, которые модифицируют восприятие боли пациентом, способствуют ее хронизации и формированию функциональной недостаточности. Поэтому эти факторы нужно принимать во внимание при выборе тактики лечения. При обследовании больного необходимо обращать внимание на имеющиеся у него расстройства сна, настроения, когнитивные и аффективные нарушения (катастрофизация и депрессия), а также социальные условия (социальная поддержка, отношение семьи и друзей) [39]. Поскольку хроническая боль может стать причиной функциональной недостаточности и снижения качества жизни, оценку этих параметров также целесообразно включать в план обследования таких пациентов.

После выявления клинически значимых особенностей хронической боли врач может определить адекватную тактику персонализированного лечения с применением нефармакологических и фармакологических методов, включая обучение пациента, использование средств медицинской реабилитации и психологической поддержки. В настоящее время для фармакотерапии хронической боли, имеющей преимущественно ноцицептивную природу, применяются прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они используются как в качестве одного из компонентов комплексного медикаментозного лечения (например, при РА), так и в виде монотерапии. НПВП позволяют эффективно

блокировать общие для разных РЗ механизмы развития воспалительного процесса, снижая синтез основных медиаторов воспаления за счет подавления активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). При этом разные НПВП в целом сопоставимы по клинической эффективности и выбор конкретного препарата, а также тактики его применения диктуется в первую очередь соображениями безопасности [40].

Применение НПВП ассоциируется с повышением риска желудочно-кишечных и кардиоваскулярных нарушений. Этот риск бывает особенно высоким при наличии сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Для уменьшения вероятности лекарственных осложнений следует соблюдать особую осторожность при назначении НПВП пациентам, имеющим соответствующие факторы риска, уменьшая в таких случаях по возможности дозу препаратов и продолжительность лечения. Число неблагоприятных реакций (НР) также существенно снижается при использовании препаратов, обладающих щадящим действием на слизистую оболочку ЖКТ за счет избирательного подавления активности изофермента ЦОГ2 при значимо меньшем воздействии на ЦОГ1.

Первым из таких препаратов стал мелоксикам (Мовалис®), который широко применяется в медицинской практике для купирования как острой, так и хронической боли. Масштабные клинические испытания убедительно продемонстрировали высокую эффективность мелоксикама в лечении скелетно-мышечных заболеваний и благоприятный профиль его безопасности. Мелоксикам реже вызывал НР со стороны ЖКТ, чем неселективные НПВП и был сопоставим по этому показателю с селективными ЦОГ2-ингибиторами (коксибами) [41, 42]. Частота кардиоваскулярных нарушений у больных, получавших мелоксикам, также была невелика. Суммарный риск кардиоваскулярных и почечных НР при назначении мелоксикама был ниже, чем при использовании целекоксиба и диклофенака [43]. Высокая эффективность и хорошая переносимость мелоксикама позволяют использовать его для длительной терапии хронической боли у пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями. В 75% случаев мелоксикам позволял полностью купировать острую боль в нижней части спины, эффективно предотвращая формирование хронической боли [44].

При хронической боли, ассоциированной преимущественно с невропатией и центральной сенситизацией, препаратами выбора считаются трициклические антидепрессанты, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин, лиганды $\alpha_{2\delta}$ прегабалин и габапентин [45, 46]. НПВП в таких случаях обычно не назначаются, поскольку их эффективность при этих типах боли не доказана. Капсаицин и ботулотоксин могут использоваться в качестве препаратов второй и третьей линий, особенно у пациентов с некоторыми формами периферической невропатической боли [47]. По данным небольших клинических исследований, у пациентов с периферической невропатией при неудовлетворительной эффективности стандартной терапии использование препаратов, воздействующих на единственный механизм формирования боли, может оказаться недостаточным при наличии боли нескольких типов. В таких случаях может потребоваться мультимодальное аналгетическое лечение, которое позволяет быстрее добиваться желаемого результата, минимизируя влияние хронической боли на функциональный статус больных [48].

Эффективность лечения хронической скелетно-мышечной боли может существенно повышаться при использовании нефармакологических методов, включая обучение пациента, занятия лечебной физкультурой, модификацию образа жизни, позволяющих уменьшать интенсивность боли, скорректировать функциональную недостаточность и улучшать качество жизни больных. Нередко пациента с хронической болью трудно убедить в необходимости соблюдения врачебных рекомендаций и активного участия в процессе лечения, особенно если ранее он уже получал неэффективную терапию. Обсуждение с больным конкретных механизмов формирования у него болевых ощущений, необходимости назначения соответствующих фармакологических препаратов, изменения стиля жизни, использования методов психологической коррекции может в значительной мере улучшить результат терапии [49].

Обучение пациента обеспечивает возможность его активного участия в процессе лечения и позволяет адаптировать рекомендуемую физическую нагрузку к привычной для него повседневной жизни [50]. Благоприятный результат могут дать прогулки на свежем воздухе, плавание, занятия йогой и тренировки с сопротивлением. У некоторых пациентов с персистирующей скелетно-мышечной болью занятия лечебной

физкультурой были столь же эффективны, как и фармакотерапия [51]. У женщин с фибромиалгией тренировки с сопротивлением на свежем воздухе способствовали уменьшению боли и улучшению функционального статуса [52].

Возникающая при различных скелетно-мышечных заболеваниях хроническая боль обычно занимает центральное место в клинической картине и может резко ухудшать качество жизни пациентов. Она представляет собой сложное патологическое состояние, характеризуется наличием ряда специфических патогенетических механизмов и во многом зависит от влияния психосоциальных факторов. Развитие и персистенция хронической боли определяются тремя основными патофизиологическими механизмами, которые могут действовать независимо друг от друга или в комбинации, обуславливая формирование трех типов боли: ноцицептивной, невропатической и боли, связанной с центральной сенситизацией. Имеющиеся у пациентов болевые ощущения могут существенно усугубляться в присутствии таких неблагоприятных факторов, как тревога, депрессия и нарушение сна. В то же время эффективная социальная поддержка и активное участие больных в процессе лечения способствуют существенному повышению эффективности фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4. [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):120–4. (In Russ.)].
2. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Психиатрические аспекты спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):716–24. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Nasonov EL, Lila AM. Psychiatric aspects of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2020;58(6):716–24 (In Russ.)].
3. Ли́ла АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезней — к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019;13(3):4–9. [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
4. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):318–27. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(3):318–27. (In Russ.)].
5. Rzewuska M, Mallen CD, Strauss VY, et al. One-year trajectories of depression and anxiety symptoms in older patients presenting in general practice with musculoskeletal pain: A latent class growth analysis. *J Psychosom Res*. 2015 Sep;79(3):195–201. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.05.016.
6. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197–209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(2):197–209. (In Russ.)].
7. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–5. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2014;52(4):362–5. (In Russ.)].
8. Олюнин ЮА. Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значи-
- мость. Современная ревматология. 2019;13(1):121–8.
9. [Olyunin YuA. Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):121–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-121-128
10. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, et al. The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T70–92. doi: 10.1016/j.jpain.2016.01.001.
11. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Персонализированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2017;11(2):4–17. [Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Personalized medicine: Predictors for the efficiency of biological agent therapy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):4–17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-4-17.
12. Олюнин ЮА, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017;11(3):121–8. [Olyunin YuA, Nikishina NYu. Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):121–8. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-121-128
13. Van Griensven H, Schmid A, Trendafilova T,

- Low M. Central Sensitization in Musculoskeletal Pain: Lost in Translation? *J Orthop Sports Phys Ther.* 2020 Nov;50(11):592-6. doi: 10.2519/jospt.2020.0610.
13. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *J Pain.* 2016 Sep;17(9 Suppl):T50-69. doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.001.
14. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, et al. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *J Clin Med.* 2021 Jul 21;10(15):3203. doi: 10.3390/jcm10153203.
15. Guler MA, Celik OF, Ayhan FF. The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2020 Jan;39(1):269-74. doi: 10.1007/s10067-019-04749-1.
16. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci.* 2018 Feb 13;12:35. doi: 10.3389/fncel.2018.00035.
17. Apkarian VA, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S49-S64. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.010.
18. Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, et al. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Apr;7(4):216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2011.2.
19. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(4):439-48. [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishev DY, et al. Factors influencing the efficiency of the therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018; 56(4):439-48. (In Russ.)].
20. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Lee S, et al. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys. *Pain.* 2007 Jun;129(3):332-42. doi: 10.1016/j.pain.2007.01.022.
21. Knaster P, Karlsson H, Estlander AM, Kalso E. Psychiatric disorders as assessed with SCID in chronic pain patients: the anxiety disorders precede the onset of pain. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012 Jan-Feb;34(1):46-52. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2011.09.004.
22. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain.* 2015 Aug;16(8):769-80. doi: 10.1016/j.jpain.2015.05.002.
23. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron.* 2015 Aug 5;87(3):474-91. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.005.
24. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi G, et al. Pain and Psychology-A Reciprocal Relationship. *Ochsner J.* 2017 Summer;17(2):173-80.
25. Khan SA, Keaser ML, Meiller TF, Seminowicz DA. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain.* 2014 Aug;155(8):1472-80. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.022.
26. Brown ES, Hughes CW, McColl R, et al. Association of depressive symptoms with hippocampal volume in 1936 adults. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Feb;39(3):770-9. doi: 10.1038/npp.2013.271.
27. Louie GH, Tektonidou MG, Caban-Martinez AJ, Ward MM. Sleep disturbances in adults with arthritis: prevalence, mediators, and subgroups at greatest risk. Data from the 2007 National Health Interview Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Feb;63(2):247-60. doi: 10.1002/acr.20362.
28. Lee YC, Lu B, Edwards RR, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):59-68. doi: 10.1002/art.37733.
29. Ohayon MM, Schatzberg AF. Chronic pain and major depressive disorder in the general population. *J Psychiatr Res.* 2010 May;44(7):454-61. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.10.013.
30. Jensen MP, Moore MR, Bockow TB, et al. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in persons with physical disabilities: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Jan;92(1):146-60. doi: 10.1016/j.apmr.2010.09.021.
31. Burns JW, Nielson WR, Jensen MP, et al. Does Change Occur for the Reasons We Think It Does? A Test of Specific Therapeutic Operations During Cognitive-Behavioral Treatment of Chronic Pain. *Clin J Pain.* 2015 Jul;31(7):603-11. doi: 10.1097/AJP.00000000000000141.
32. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019 Jan;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
33. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain.* 2019 Jan;160(1):28-37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001390.
34. Perrot S, Cohen M, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain.* 2019 Jan;160(1):77-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001389.
35. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3): 263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
36. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010 Nov;120(11):3760-72. doi: 10.1172/JCI42843.
37. Marchettini P, Lacerenza M, Mauri E, Marangoni C. Painful peripheral neuropathies. *Curr Neuroparmacol.* 2006 Jul;4(3):175-81. doi: 10.2174/157015906778019536.
38. Dixon EA, Benham G, Sturgeon JA, et al. Development of the Sensory Hypersensitivity Scale (SHS): a self-report tool for assessing sensitivity to sensory stimuli. *J Behav Med.* 2016 Jun;39(3):537-50. doi: 10.1007/s10865-016-9720-3.
39. Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth.* 2013 Jul;111(1):19-25. doi: 10.1093/bja/aet124.
40. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018; 56(S1):1-29. (In Russ.)].
41. Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, et al. COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. *Eur J Anaesthesiol.* 2003 Dec;20(12):963-6. doi: 10.1017/s0265021503001558.
42. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.00000000000001592.
43. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9.
44. Каратеев АЕ, Лила АМ, Погожева ЕЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелокси-камом и его Безопасности при Острой Лумбалгии). Современная ревматология. 2019;13(2):31-7. [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. Factors influencing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. The results of the multicenter observational «CARAMBOL» (Clinical Analysis of Results of Analgesia by Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodinia) study. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2019;13(2):31-7. (In Russ.)].

mennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):31-7. (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37

45. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

46. Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan LJ, Turk DC; FibroCollaborative. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clin Proc*. 2012 May;87(5):488-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.02.010.

47. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al.

Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 16;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.

48. Modesto-Lowe V, Bojka R, Alvarado C. Cannabis for peripheral neuropathy: The good, the bad, and the unknown. *Cleve Clin J Med*. 2018 Dec;85(12):943-9. doi: 10.3949/ccjm.85a.17115.

49. Gilbert AL, Lee J, Ehrlich-Jones L, et al. A randomized trial of a motivational interviewing intervention to increase lifestyle physical activity and improve self-reported function in adults with arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Apr;47(5):732-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.003.

50. Louw A, Diener I, Butler DS, Puente-dura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Dec;92(12):2041-56. doi: 10.1016/j.apmr.2011.07.198.

51. Thompson JM. Exercise in muscle pain disorders. *PMR*. 2012 Nov;4(11):889-93. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.08.004.

52. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 20; 2013(12):CD010884. doi: 10.1002/14651858.CD010884.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.03.2022/18.04.2022/25.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме № 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has been conducted as part of the government program, scientific topic №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>