

Лечение ревматических заболеваний. Разные нозологии, общие проблемы

Олюнин Ю.А.

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

Характерной чертой ревматических заболеваний (РЗ) является участие в их патогенезе хронического воспалительного процесса, обуславливающего формирование стойкого болевого синдрома. Поэтому в современных рекомендациях по лечению РЗ основное внимание уделяется коррекции нарушений, индуцирующих боль, вызванную воспалением. Между тем накапливается все больше данных об участии невоспалительных механизмов в развитии болевых ощущений при РЗ. В ряде случаев клиническая картина РЗ определяется одновременным участием нескольких механизмов. При этом симптоматика, связанная с воспалительным процессом, со временем может трансформироваться в иной фенотип боли, которая сохраняется даже после подавления воспалительных изменений. В такой ситуации корректная оценка статуса больного может вызывать серьезные затруднения. Результаты исследований показывают, что в условиях повседневной клинической практики при оценке статуса пациента, помимо характерных для каждого заболевания нарушений, необходимо учитывать возможность наличия симптоматики, обусловленной общими для разных заболеваний суставов механизмами центральной сенситизации.

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

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; olyunin@mail.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Лечение ревматических заболеваний. Разные нозологии, общие проблемы. Современная ревматология. 2023;17(2):86–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-86-92

Treatment of rheumatic diseases. Different nosologies, common problems *Olyunin Yu.A.*

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

A characteristic feature of rheumatic diseases (RD) is a chronic inflammatory process, which contribute to their pathogenesis, and determines the formation of a persistent pain syndrome. Therefore, in current recommendations for the treatment of RD, the main attention is paid to the correction of disorders that induce pain caused by inflammation. Meanwhile, more and more data are accumulating on the participation of non-inflammatory mechanisms in the development of pain in RD. In some cases, the clinical picture of RD is determined by the simultaneous participation of several mechanisms. At the same time, the symptoms associated with the inflammatory process can eventually transform into a different pain phenotype, which persists even after the suppression of inflammatory changes. In such a situation, a correct assessment of the patient's status can cause serious difficulties. The results of the studies show that in everyday clinical practice, when assessing the status of a patient, in addition to the disorders characteristic of each disease, it is necessary to take into account the possibility of the presence of symptoms due to the mechanisms of central sensitization common to various joint diseases.

Keywords: rheumatic diseases; chronic pain; central sensitization; nociceptive pain; treatment.

Contact: Yury Aleksandrovich Olyunin; olyunin@mail.ru

For reference: Olyunin YuA. Treatment of rheumatic diseases. Different nosologies, common problems. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):86–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-86-92

Болезни костно-мышечной системы (БКМС), к которым относятся различные виды патологии опорно-двигательного аппарата, представляют собой одну из основных групп заболеваний человека, выделенных ВОЗ. Значение данной группы для здравоохранения и общества в целом зачастую недооценивается, поскольку летальность, вызванная этими болезнями, сравнительно невелика и среди причин смерти больных они занимают лишь 19-е место. Однако БКМС являются одним из ведущих факторов, определяющих потери, связанные с развитием функциональной недостаточности, инвалидизации и снижением качества жизни пациентов. По числу лет, прожитых с на-

рушением трудоспособности, БКМС находятся на 2-м месте среди всех заболеваний [1].

Негативное влияние БКМС на здоровье населения постоянно увеличивается, и рост благосостояния, который оценивается по динамике величины валового национального продукта на душу населения, сопровождается усилением этого влияния [1]. В России примерно четверть всех больных БКМС составляют пациенты с хроническими заболеваниями суставов, включая остеоартрит (ОА) и хронические воспалительные артриты [2]. Высокая распространенность ревматических заболеваний (РЗ) создает большую нагрузку на здравоохранение и определяет необходимость мультидис-

циплинарного подхода к ведению таких пациентов с участием врачей разных специальностей.

Значительные успехи в изучении патогенеза РЗ обеспечили возможность разработки и внедрения в клиническую практику высокоэффективных патогенетических средств, позволяющих в значительной степени сдерживать прогрессирование суставной патологии и повышать качество жизни больных [3]. Использование таких препаратов на ранней стадии заболевания позволяет предотвращать развитие необратимых изменений суставов и улучшать прогноз болезни в целом. Высокая эффективность и в то же время высокая стоимость новых препаратов привели к необходимости повышения качества диагностики и разработки оптимальной тактики ведения пациентов.

Эти задачи были решены благодаря созданию стандартизированных алгоритмов диагностики и рекомендаций по лечению каждой из нозологических форм. Сегодня лечение пациентов ревматоидического профиля направлено на подавление известных механизмов заболеваний, в первую очередь активности хронического воспаления. В большинстве случаев такой подход оказывается эффективным. Однако в ряде наблюдений при различной суставной патологии клиническая симптоматика сохраняется, несмотря на использование современных противоревматических препаратов.

Недостаточная эффективность лечения требует коррекции противоревматической терапии. Однако переключение на другой препарат далеко не всегда позволяет получить желаемый результат. Накапливается все больше данных об участии невоспалительных механизмов в формировании болевых ощущений при РЗ. Так, у 50% больных ревматоидным артритом (РА) болевой синдром сохраняется на фоне лечения иммуномодулирующими препаратами, подавляющими воспаление [4]. Считается, что в развитии характерной для РЗ хронической боли, помимо воспалительных и деструктивных изменений суставов, заметную роль играют психосоциальные факторы и центральные механизмы формирования боли [5].

Выделяют три основных механизма развития боли и три соответствующих им клинических варианта болевых ощущений. Это *ноцицептивная боль*, которая представляет собой ответ соматосенсорной системы на повреждающий стимул; *невропатическая боль*, обусловленная патологией нервных структур; *ноципластическая боль*, связанная с нарушением обработки болевых ощущений в нервной системе и возникающая без участия ноцицепторов при отсутствии повреждения периферической ткани и соматосенсорной системы [6].

Последний вариант боли пока изучен гораздо хуже, чем два предыдущих, и в клинической практике при оценке статуса пациента обычно не учитывается. *Пластичность* – важное свойство нервной системы. Как периферическая, так и центральная сенситизация (ЦС) сопровождается повышением реактивности, и снижением порогов активации ноцицептивных нейронов, соответственно, периферической и центральной нервной системы (ЦНС) [7]. *Сенситизация* является характерной чертой ноципластической боли. Кроме того, в ее развитии отчетливо прослеживается участие ЦНС, поскольку клиническая симптоматика у таких пациентов имеет, скорее, не региональный, а распространенный характер и, помимо боли, представлена другими проявлениями, связанными с ЦНС: утомляемость, нарушение сна, ухудшение памяти, усиленная реакция на сенсорные стимулы,

не вызванные болью (повышенная чувствительность к свету, запахам, шуму) [8].

В ряде случаев в формировании клинической картины РЗ участвуют одновременно несколько механизмов. При этом ноцицептивная симптоматика, обусловленная воспалительным процессом, со временем может трансформироваться в ноципластический фенотип боли, которая сохраняется даже после подавления воспалительных изменений. В такой ситуации корректная оценка статуса больного может вызывать значительные затруднения, поскольку стандартные методы определения активности заболевания, используемые в рутинной клинической практике, в основном ориентированы на показатели, которые сообщает сам пациент, и не позволяют дифференцировать ноцицептивную и ноципластическую боль. В то же время некорректная оценка активности РЗ может стать причиной необоснованного усиления терапии, что влечет за собой серьезные финансовые потери и повышение риска неблагоприятных реакций (НР) [9].

Воспалительный процесс при каждом РЗ имеет свои особенности, как и обусловленная воспалением клиническая симптоматика. Кроме того, при любом хроническом заболевании суставов нередко встречается боль, не связанная с воспалением. Так, симптомы РА определяются рядом факторов, включая воспалительные изменения суставов, болевую сенситизацию, деструкцию хряща и костей. При этом развитие болевых ощущений при РА представляет собой динамический процесс, и по мере его прогрессирования болевой синдром может менять свои формы и выраженность.

На ранней стадии РА боль часто возникает до появления припухлости суставов. Артралгии могут иметь перемежающийся характер и локализоваться как в крупных, так и в мелких суставах. При этом источником болевых ощущений становятся не только ноцицепторы, воспринимающие воспалительные медиаторы, но и рецепторы, реагирующие на компрессию. Утренняя скованность является самостоятельным признаком активного синовита, но иногда ее бывает трудно отличить от боли [10]. Назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) обычно позволяет эффективно подавлять симптомы артрита. Но интенсивная боль может присутствовать и после исчезновения явных признаков активного воспаления. Более чем у половины больных с ранним РА после начала лечения метотрексатом боль в значительной мере сохраняется [11].

Отмечается также существенное расхождение между выраженностью признаков системного воспаления и интенсивностью боли. У части больных после успешного подавления воспаления на фоне персистирующих артралгий со временем развивается распространенная боль, и эти проявления существенно не отличаются от таковых фибромиалгии (ФМ) [12]. Хроническая распространенная боль при РА может приобретать черты неврпатической боли. Некоторые пациенты с РА без признаков активного артрита описывают возникающую у них боль как жгучую или напоминающую удар током [13]. Это позволяет говорить об участии механизмов ЦС в формировании болевого синдрома при РА, что подтверждается данными функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга [14].

На поздней стадии РА хроническая боль во многом может определяться необратимыми изменениями опорно-двигательного аппарата и существенно уменьшается после

эндопротезирования суставов. Считается, что влияние хирургического лечения на боль обусловлено различными механизмами и отчасти связано с увеличением физической активности. Однако на групповом уровне отчетливые ассоциации между интенсивностью боли и прогрессированием рентгенологических изменений у больных РА не выявлены [15]. У пожилых пациентов с РА боль бывает связана с ОА [16].

Анкилозирующий спондилит (АС) характеризуется в основном рецидивирующей болью в области позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, а также явлениями периферического артрита, энтезита и поражения глаз у некоторых больных. Назначение НПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) обычно позволяет эффективно контролировать болевой синдром, что указывает на ноцицептивный характер боли [17]. Однако частота ФМ при АС выше, чем в популяции, — от 12 до 25% [18]. У больных АС описано наличие признаков невропатической боли и ЦС [19].

Развитие болевого синдрома при *псориазическом артрите (ПсА)* связано в основном с явлениями артрита и энтезита [20]. Персистирующая боль сохраняется более чем у половины больных ПсА, несмотря на эффективный контроль активности воспаления с помощью БПВП и ГИБП [21]. У многих из этих больных отмечают аллодиния и гипералгезия, что указывает на невоспалительную природу боли. ФМ встречается в 16–22% случаев ПсА и может оказывать существенное влияние на результат определения воспалительной активности [22]. Р. Нøjgaard и соавт. [23] обнаружили распространенную боль у 35% больных ПсА. Ее наличие уменьшало вероятность достижения минимальной активности болезни и ухудшало качество жизни.

Имеющаяся у больного ПсА ФМ может имитировать симптоматику энтезита, искажая результат определения активности заболевания [24]. В группе больных ПсА с ФМ отмечались более высокие значения индекса энтезита, HAQ (Health Assessment Questionnaire) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), хотя по таким объективным признакам воспаления, как число припухших суставов, индекс тяжести псориаза и уровень СРБ, существенных различий не выявлено.

При ОА болевой синдром носит вариабельный характер. У некоторых пациентов боль возникает при отсутствии существенных изменений на рентгенограммах. Эти случаи часто расцениваются как ранний ОА, особенно при наличии факторов риска: возраст старше 50 лет и ожирение. Классификационные критерии раннего ОА находятся в стадии разработки [25].

В других случаях боль при ОА появляется, когда на рентгенограммах уже видны существенные изменения, и такие изменения отмечают у большинства пациентов старше 50 лет [26]. Обычно боль имеет механический характер, усиливается при нагрузке и уменьшается в покое. Заболевание протекает волнообразно, с чередованием периодов ухудшения и улучшения, но по мере прогрессирования ОА боль возникает все чаще, появляется в покое и по ночам. По данным систематического обзора и метаанализа, у пациентов с ОА коленных суставов признаки невропатической боли выявлялись в 30–40% случаев, а проявления ЦС — в 36% [27]. Наличие ЦС может быть одним из факторов, определяющих несоответствие имеющихся у пациента рентгенологических изменений суставов и выраженности клинических проявлений [28].

Боль в нижней части спины относится к наиболее распространенным вариантам патологии опорно-двигательного аппарата. Механизмы ее развития разнообразны, формирование болевого синдрома может быть связано с поражением разных анатомических образований, включая межпозвоночные диски, мышцы, фасции, связки, сухожилия, фасеточные суставы и позвонки. У части больных выявляется конкретная причина боли, например компрессия корешка при грыже диска или хроническое воспаление при спондилоартрите [29]. Но чаще тканевое повреждение точно идентифицировать не удается, и боль в спине классифицируется как неспецифическая. Считается, что она может быть связана с ОА фасеточных суставов или с патологией мягких тканей, которая нередко представлена подавлением мышечной активности или мышечным спазмом. Важную роль в формировании хронической неспецифической боли в спине играют изменения центральных механизмов, которые обуславливают снижение болевого порога, расширение рецептивной зоны задних рогов спинного мозга и возбуждение ассоциированных болевых регионов в ЦНС [30].

Существующие в настоящее время *методы оценки статуса пациента с РЗ* разработаны с учетом нозологической принадлежности и предназначены для определения выраженности характерных для каждого РЗ клинических проявлений. Однако они не позволяют идентифицировать похожие симптомы, развитие которых может быть связано с другими патогенетическими механизмами. Между тем в значительной части случаев такие нарушения могут доминировать в клинической картине заболевания, обуславливая необходимость соответствующей коррекции тактики ведения пациента.

Результаты исследований показывают, что в условиях повседневной клинической практики при оценке статуса пациента, помимо характерных для каждого заболевания нарушений, необходимо принимать во внимание возможность наличия симптомов, обусловленных общими для разных заболеваний суставов механизмами ЦС. Следует учитывать, что интенсивность боли и выраженность функциональных нарушений могут быть связаны не только с биологическими (воспалительные изменения, ограничение подвижности суставов и снижение мышечной силы), но и с психологическими (жизнестойкость, самоэффективность, катастрофизация и кинезиофобия) аспектами [31–33]. Более того, социальные факторы (удовлетворенность своей социальной ролью и способность выполнять эту социальную роль) являются предикторами интенсивности боли [34]. Социально-демографические характеристики (раса, принадлежность к определенному этносу и культуре) также могут существенно влиять на функциональный статус, определяя стратегию адаптации к болезни, взгляды на перспективы ее развития и уровень самоэффективности [35]. Поэтому в ходе обследования врачу важно составить целостное представление о пациенте с патологией опорно-двигательного аппарата. При оценке статуса больного, безусловно, следует учитывать интенсивность, особенности возникновения, локализацию и продолжительность симптоматики. Но необходимо также постараться определить механизм развития боли и выявить другие факторы, которые могут быть связаны с заболеванием.

В клинической практике широко используются стандартизированные показатели, которые оценивает сам больной. Они существенно дополняют результаты объективного исследования и при динамическом наблюдении дают важную

информацию для определения эффективности терапии. Однако применение стандартизированных инструментов не может заменить активного общения с больным, позволяющего детально изучить особенности данного клинического случая.

С помощью визуальной аналоговой шкалы можно получить количественную оценку интенсивности боли у пациента. Но чтобы корректно определить значимость этого симптома, нужны дополнительные параметры, которые могут указывать на природу болевых ощущений. Определение характера боли в сочетании с результатами объективного обследования позволяет предположить основной механизм формирования боли.

Выявление симптомов активного воспаления указывает на ноцицептивную боль. Наличие признаков невропатической боли (жгучая, давящая, приступообразная, парестезии, дизестезии) может быть связано с неврологическими нарушениями, которые выявляет невролог. Отсутствие активного воспаления и неврологической патологии позволяет думать о ЦС. Сейчас в исследованиях активно используются стандартизированные инструменты, помогающие обнаружить признаки невропатической боли (например, опросники PainDETECT и DN4) и ЦС (опросник Central Sensitization Inventory, CSI), но в рутинной практике они пока не применяются [36].

Следует также обращать внимание на особенности повседневной жизни больных, которые могут быть напрямую связаны с интенсивностью боли. Большое значение имеет нарушение сна, которое нередко ассоциируется со скелетно-мышечной болью, ее большей интенсивностью и наличием утомляемости [37]. Нарушение сна обычно сопровождается психологическими проблемами и у пациентов с хронической болью часто сочетается с признаками тревоги и депрессии [38]. Необходимо также учитывать наличие коморбидной патологии, которая сама по себе может исказить результаты оценки статуса больного и существенно затруднять проведение противоревматической терапии [39]. Существенную роль может играть и повседневная активность пациента: сидячий образ жизни, несбалансированное питание, курение и особенности профессиональной нагрузки вносят свой вклад в развитие и прогрессирование болезни.

Выявление основных механизмов развития боли и факторов, способствующих ее усилению, позволяет корректно определять *тактику ведения пациентов* в каждом конкретном случае. Существующие рекомендации по лечению РЗ ориентированы в первую очередь на замедление их прогрессирования, и такой подход в большинстве случаев позволяет добиваться значительного клинического улучшения. Однако для многих пациентов контроль боли является серьезной самостоятельной задачей. Так, назначенная пациенту базисная терапия обычно не сразу дает желаемое клиническое улучшение. Кроме того, она бывает недостаточно эффективной, после подавления активности болезни может возникать обострение, и даже у пациентов, которые находятся в состоянии ремиссии, зачастую сохраняются остаточные артралгии [40]. В таких случаях врач сталкивается с необходимостью дифференцированной оценки характера болевого синдрома, поскольку подходы к лечению боли, имеющей разную природу, существенно различаются.

Для подавления боли, связанной с активным воспалением, широко применяются глюкокортикоиды (ГК). При иммуновоспалительных РЗ их назначают внутрь или в виде ло-

кальных инъекций, при ОА – в виде локальной терапии. Эти препараты эффективно уменьшают воспаление, но могут вызывать НР, и зачастую их эффект оказывается недостаточно стойким. Поэтому единого подхода к применению ГК пока нет [41].

Тораздо более универсальным средством являются НПВП, которые воздействуют на воспалительный процесс за счет подавления активности циклооксигеназы. Развитие воспаления, опосредованное этим ферментом, может быть источником боли при любом РЗ. Поэтому НПВП в клинической практике применяются очень широко. Они не оказывают такого мощного воздействия на метаболические процессы, как ГК, и могут использоваться по потребности в зависимости от самочувствия пациента. Применение НПВП в определенной мере ограничивается риском возникновения НР, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Одним из наиболее популярных НПВП для лечения хронических заболеваний суставов является ацеклофенак (Аэртал). После приема внутрь он быстро и полностью абсорбируется, его пиковая концентрация достигается через 1,5–3 ч. Содержание препарата в синовиальной жидкости составляет около 57% от его концентрации в плазме. При лечении ОА, РА, АС, боли в нижней части спины ацеклофенак в дозе 100 мг дважды в день не уступал по эффективности другим НПВП (диклофенак, кетопрофен, теноксикам, индометацин) или превосходил их [42]. На фоне лечения ацеклофенаком отмечались существенное уменьшение боли, припухлости и болезненности суставов при пальпации, а также значительное улучшение функционального статуса.

По данным метаанализа 28 наблюдательных исследований, частота НР со стороны ЖКТ у больных, получавших ацеклофенак, и у лиц, которые не принимали НПВП, существенно не различалась. По данному параметру ацеклофенак показал более благоприятные результаты, чем 13 других НПВП [43]. При использовании ацеклофенака в клинических исследованиях и в рутинной практике НР со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и кожи расценивались как нехарактерные ($<1/100$ – $\geq 1/1000$), редкие ($<1/1000$ – $\geq 1/10\ 000$) или очень редкие ($<1/10\ 000$) [44].

Одним из механизмов развития боли в спине является мышечный спазм. Он может сохраняться на фоне анальгетической терапии, снижая ее эффективность и способствуя хронизации болевого синдрома. Поэтому существенным компонентом медикаментозного лечения таких пациентов считается применение миорелаксантов. В течение многих лет при мышечном спазме, связанном с патологией позвоночника, широко применяется толперизон (Мидокалм) – миорелаксант центрального действия, который позволяет устранять мышечный гипертонус, обеспечивая значительное увеличение анальгетического эффекта НПВП.

Толперизон подавляет моно- и полисинаптическую передачу спинальных рефлексов посредством пресинаптических и постсинаптических механизмов за счет относительно избирательной обратимой блокады вольтаж-зависимых натриевых и кальциевых каналов [45]. В клинических испытаниях монотерапия толперизоном обеспечивала выраженное уменьшение боли в спине, сопровождавшейся мышечным спазмом [46]. Большой опыт использования толперизона в комплексной терапии болевых синдромов, ассоциированных с мышечным спазмом, продемонстрировал высокую эффектив-

ность и хорошую переносимость препарата [47]. При этом, в отличие от других препаратов данного класса, толперизон не вызывает сонливости и когнитивных нарушений [48].

При боли, не связанной с тканевым повреждением, могут использоваться ингибиторы обратного захвата серотонина, включая дулоксетин, который показал благоприятные результаты при невропатической боли и ФМ, и флуоксетин, который может быть эффективен при наличии признаков ФМ [49]. Противосудорожные препараты, такие как прегабалин и габапентин, являются эффективным средством лечения невропатической боли. Они также могут назначаться при боли, ассоциированной с ЦС [50].

Трициклические антидепрессанты оказывают анальгетическое действие, которое не зависит от их антидепрессивного эффекта. Считается, что анальгетический эффект этих препаратов может быть связан с пресинаптической ингибцией обратного захвата моноаминов — серотонина и норэпинефрина. Отмечались благоприятные результаты при назначении amitriptилина пациентам с болью в нижней части спины [51]. Наличие тревожности является показанием для применения анксиолитиков. Они помогают купировать тревожные расстройства, которые часто встречаются у пациентов с хронической болью [52].

Анальгетическая активность α_2 -адренергических агонистов (клонитидин, тизанидин) может быть опосредована как

супраспинальными, так и спинальными механизмами. Эти препараты ингибируют высвобождение субстанции Р и уменьшают возбудимость задних рогов спинного мозга, что обеспечивает седативный, анальгетический и симпатомиметический эффект [53]. При недостаточной эффективности терапии может обсуждаться вопрос о назначении опиоидов. Однако такое лечение нередко сопровождается НР, включая угнетение дыхания, тошноту, рвоту, запор [54].

Изучение особенностей болевого синдрома при РЗ показывает, что стандартизированные методы оценки статуса больных, разработанные с учетом нозологической принадлежности заболевания и ориентированные на выявление клинической симптоматики, обусловленной тканевым повреждением, во многих случаях не позволяют корректно оценить имеющиеся нарушения у пациентов с невоспалительной болью. В то же время ошибки, допущенные при оценке статуса, могут стать причиной некорректного выбора тактики ведения больного. Это указывает на необходимость внедрения в рутинную практику инструментов, позволяющих выявлять признаки невропатической и ноципластической боли. Их использование дает возможность в рамках стандартных рекомендаций по лечению различных РЗ реализовать персонализированный подход к назначению терапии, т. е. перейти от лечения болезни к лечению больного.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Sebbag E, Felten R, Sagez F, et al. The worldwide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):844-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215142.
- 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.)].
- Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибиторы интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олоклизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):505-18. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(5):505-18. (In Russ.)].
- Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 2010 Jul-Aug;38(4):1213-24. doi: 10.1177/147323001003800402.
- Dunn M, Rushton AB, Mistry J, et al. Which biopsychosocial factors are associated with the development of chronic musculoskeletal pain? Protocol for an umbrella review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2021 Oct 11;11(10):e053941. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053941.
- IASP Terminology – IASP. URL: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>.
- Kosek E, Clauw D, Nijs J, et al. Chronic nociceptive pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021 Nov 1;162(11):2629-34. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002324.
- Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098-110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
- Олюнин ЮА. Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость. Современная ревматология. 2019;13(1):121-8. [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
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
- Altawil R, Saevardottir S, Wedren S, et al. Remaining Pain in Early Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Aug;68(8):1061-8. doi: 10.1002/acr.22790.
- Wolfe F, Walitt B, Rasker JJ, Häuser W. Primary and Secondary Fibromyalgia Are The Same: The Universality of Polysymptomatic Distress. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):204-212. doi: 10.3899/jrheum.180083.
- Perrot S, Dieude P, Perocheau D, Allanore Y. Comparison of pain, pain burden, coping strategies, and attitudes between patients with systemic sclerosis and patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Pain Med*. 2013 Nov;14(11):1776-85. doi: 10.1111/pme.12213.
- Fanton S, Altawil R, Ellerbrock I, et al. Multiple spatial scale mapping of time-resolved brain network reconfiguration during evoked pain in patients with rheumatoid arthritis. *Front Neurosci*. 2022 Aug 9;16:942136. doi: 10.3389/fnins.2022.942136.
- Sarzi-Puttini P, Fiorini T, Panni B, et al. Correlation of the score for subjective pain with physical disability, clinical and radiographic scores in recent onset rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002 Jul 19;3:18. doi: 10.1186/1471-2474-3-18.
- McWilliams DF, Walsh DA. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):94-101. Epub 2017 Sep 29.
- Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Агафонова ЕМ, и др. Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом — исследование GO-COX. Предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):307-11. [Erdes Sh, Dubinina TV, Agafonova EM, et al. Time course of changes in the clinical and instrumental manifestations of coxitis in patients with ankylosing spondylitis during golimumab therapy: a GO-COX study. Preliminary

17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(3):307-11. (In Russ.).
18. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, et al. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int*. 2014 Sep;34(9):1275-80. doi: 10.1007/s00296-014-2972-8.
19. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a psychophysics and brain imaging study. *Arthritis Rheum*. 2013 Jun;65(6):1494-503. doi: 10.1002/art.37920.
20. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ. Поражение позвоночника при псориазическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):546-60.
- [Gubar EE, Korotaeva TV. Axial involvement in psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(6):546-60. (In Russ.).]
21. 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.
22. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):304-10. doi: 10.1097/BOR.0000000000000388.
23. Højgaard P, Ellegaard K, Nielsen SM, et al. Pain Mechanisms and Ultrasonic Inflammatory Activity as Prognostic Factors in Patients With Psoriatic Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):798-810. doi: 10.1002/acr.23693.
24. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthritides and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):32-40. doi: 10.1093/rheumatology/kex079.
25. Migliore A, Alekseeva L, Avasthi SR, et al. Early Osteoarthritis Questionnaire (EOAQ): a tool to assess knee osteoarthritis at initial stage. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023 Feb 25;15:1759720X221131604. doi: 10.1177/1759720X221131604.
26. Vincent TL. Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis. *Pain*. 2020 Sep;161 Suppl 1(1):S138-S146. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001923.
27. Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Aug;29(8):1096-116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021.
28. Arant KR, Katz JN, Neogi T. Quantitative sensory testing: identifying pain characteristics in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Jan;30(1):17-31. doi: 10.1016/j.joca.2021.09.011.
29. Каратеев АЕ. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия. Современная ревматология. 2022;16(4):88-97.
- [Karateev AE. Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):88-97. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-88-97
30. Олюнин ЮА, Лиля АМ. Хроническая боль в спине глазами ревматолога. Современная ревматология. 2022;16(5):94-100.
- [Olyunin YuA, Lila AM. Chronic back pain from rheumatologist point of view. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):94-100. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-94-10
31. La Touche R, Grande-Alonso M, Arnes-Prieto P, Paris-Aleman A. How Does Self-Efficacy Influence Pain Perception, Postural Stability and Range of Motion in Individuals with Chronic Low Back Pain? *Pain Physician*. 2019 Jan;22(1):E1-E13.
32. Luque-Suarez A, Martinez-Calderon J, Falla D. Role of kinesiophobia on pain, disability and quality of life in people suffering from chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2019 May;53(9):554-9. doi: 10.1136/bjsports-2017-098673.
33. Рыбакова ВВ, Олюнин ЮА, Лихачева ЭВ, Насонов ЕЛ. Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента. Современная ревматология. 2020;14(2):27-34.
- [Rybakova VV, Olyunin YuA, Likhacheva EV, Nasonov EL. Indicators of rheumatoid arthritis disease activity. An association with a patient's psychological status. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):27-34. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-27-34.
34. Sole E, Racine M, Tome-Pires C, et al. Social Factors, Disability, and Depressive Symptoms in Adults With Chronic Pain. *Clin J Pain*. 2020 May;36(5):371-8. doi: 10.1097/AJP.0000000000000815.
35. Orhan C, Van Looveren E, Cagnie B, et al. Are Pain Beliefs, Cognitions, and Behaviors Influenced by Race, Ethnicity, and Culture in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2018 Nov;21(6):541-58.
36. Полищук ЕЮ, Филатова ЕС, Каратеев АЕ и др. Сравнение клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с умеренной или высокой активностью заболевания в зависимости от наличия или отсутствия симптомов невропатической боли. Современная ревматология. 2021;15(6):13-8.
- [Polishchuk EYu, Filatova ES, Karateev AE, et al. Comparison of clinical manifestations of rheumatoid arthritis in patients with moderate or high disease activity depending on the presence or absence of symptoms of neuropathic pain. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):13-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-13-8
37. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):205-16. doi: 10.1038/s41386-019-0439-z.
38. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Nov/Dec;26(6):352-63. doi: 10.1097/HRP.0000000000000198.
39. Лиля АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – 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
40. D'Angelo S, Salvarani C, Marando F, et al. Residual Disease in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Post-Hoc Analysis of the QUASAR Study. *J Clin Med*. 2022 Jun 20;11(12):3553. doi: 10.3390/jcm11123553.
41. George MD, Baker JF, Wallace B, et al. Variability in Glucocorticoid Prescribing for Rheumatoid Arthritis and the Influence of Provider Preference on Long-Term Use of Glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Nov;73(11):1597-605. doi: 10.1002/acr.24382.
42. Iolascon G, Gimenez S, Mogyorysi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res*. 2021 Nov 30;14:3651-63. doi: 10.2147/JPR.S326101.
43. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingart B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
44. Almirall Ltd. PRESERVEX® (aceclofenac) 100 mg film-coated tablets: UK summary of prescribing characteristics; 2018. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6578/smpc/>
45. Vaughan SA, Torres K, Kaye R. RESUME-1: a Phase III study of tolperisone in the treatment of painful, acute muscle spasms of the back. *Pain Manag*. 2022 Jan;12(1):25-33. doi: 10.2217/pmt-2021-0041.
46. Nalamachu S, Pergolizzi J, Kaye R. Tolperisone for the Treatment of Acute Muscle Spasm of the Back: Results from the Dose-Ranging Phase 2 STAR Study (NCT03802565). *J Pain Res*. 2020 Nov 23;13:3059-69. doi: 10.2147/JPR.S278857.
47. Головачева ВА, Головачева АА, Зиновьева ОЕ, Голубев ВЛ. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической

- боли в спине. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):137-42. [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Zinovyeva OE, Golubev VL. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):137-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142
48. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):774-82. doi: 10.1111/jcpt.13165.
49. Kroenke K, Alford DP, Argoff C, et al. Challenges with Implementing the Centers for Disease Control and Prevention Opioid Guideline: A Consensus Panel Report. *Pain Med*. 2019 Apr 1;20(4):724-35. doi: 10.1093/pm/pny307.
50. Wright ME, Rizzolo D. An update on the pharmacologic management and treatment of neuropathic pain. *JAAPA*. 2017 Mar;30(3):13-7. doi: 10.1097/01.JAA.0000512228.23432.f7.
51. Urquhart DM, Wluka AE, van Tulder M, et al. Efficacy of Low-Dose Amitriptyline for Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1474-81. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4222.
52. Yamauchi N, Sato K, Sato K, et al. Chronic pain-induced neuronal plasticity in the bed nucleus of the stria terminalis causes maladaptive anxiety. *Sci Adv*. 2022 Apr 29;8(17): eabj5586. doi: 10.1126/sciadv.abj5586.
53. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog*. 2015 Spring;62(1):31-9. doi: 10.2344/0003-3006-62.1.31.
54. Baldini A, Von Korff M, Lin EH. A Review of Potential Adverse Effects of Long-Term Opioid Therapy: A Practitioner's Guide. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(3):PCC.11m01326. doi: 10.4088/PCC.11m01326.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.01.2023/12.03.2023/15.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена 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. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article was prepared within the framework of the government task, 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 final version of the manuscript has been approved by the author.

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