

К 100-летию со дня рождения академика В.А. Насоновой

Контроль боли при ревматических заболеваниях: прошлое и будущее

А.Е. Каратеев

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич,
ae karat@yandex.ru
Contacts:
Andrey Karateev,
ae karat@yandex.ru

Поступила 03.02.2023
Принята 21.02.2023

На протяжении истории развития ревматологии отношение к боли как проявлению патологии суставов и позвоночника существенно менялось. В XIX и начале XX века боль рассматривалась лишь как один из симптомов, контроль которого вторичен к этиотропной и патогенетической терапии ревматических заболеваний (РЗ). Однако уже в 30–40-е гг. XX века лечение боли становится самостоятельной задачей, и с этой целью используется широкий комплекс медикаментозных средств и нефармакологических методов. Ревматологи Европы и США в те годы обсуждали тему «неврогенной» и «психогенной» боли при РЗ, в т. ч. при «фиброзитах». Труды отечественных ревматологов 50–60-х гг. XX века демонстрируют различное отношение к обезболиванию при РЗ: одни эксперты считали его необходимым компонентом лечения, другие относили к вспомогательным методикам, существенно уступающим по значимости патогенетической терапии.

В 70-е годы XX в. в распоряжении ревматологов оказывается большой арсенал обезболивающих средств, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов. Параллельно с исследованием их терапевтических возможностей и безопасности начинается активное изучение проблемы боли при РЗ. С этого времени вопросы обезбоживания находятся в числе основных тем ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; его сотрудники организуют собственные и участвуют в международных проектах по изучению новых анальгетических препаратов. Контроль боли начинает рассматриваться в числе первоочередных задач противоревматической терапии.

В настоящее время большой интерес ревматологического сообщества привлекает проблема «невоспалительной» боли, связанной с аутоиммунной дисфункцией ноцицептивной системы, центральной сенситизацией и фибромиалгией, как фактора, определяющего недостаточный ответ на противоревматическую терапию и низкое качество жизни пациентов с РЗ. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в сотрудничестве с неврологами и альгологами активно участвует в исследовании данной патологии, изучая фенотипы боли при разных РЗ, роль иммунологических, генетических и психоэмоциональных факторов в ноцицепции, а также влияние современной противоревматической терапии (генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ) на основные проявления РЗ.

Ключевые слова: ревматические заболевания, боль, история, НПВП, центральная сенситизация, фибромиалгия

Для цитирования: Каратеев АЕ. Контроль боли при ревматических заболеваниях: прошлое и будущее. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):143–150.

PAIN CONTROL IN RHEUMATIC DISEASES: PAST AND FUTURE

Andrey E. Karateev

Throughout the history of rheumatology, the attitude to pain has changed significantly. In the XIX and early XX centuries, pain was considered only as one of the symptoms, the control of which is secondary to the etiologic and pathogenetic therapy of rheumatic diseases (RD). However, already in the 30–40s years of the XX century, the treatment of pain becomes an independent task, and for this purpose a wide range of medications and non-pharmacological methods are used. Rheumatologists in Europe and the USA in those years discussed the topic of “neurogenic” and “psychogenic” pain in RD, including “fibrositis”. The works of Russian rheumatologists of 50–60s years demonstrate a different attitude to pain relief in RD: some experts considered it a necessary component of treatment; others attributed it to auxiliary methods that are significantly inferior in importance to pathogenetic therapy. In the 70s, rheumatologists have at their disposal a large arsenal of painkillers, primarily nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In parallel with the study of their therapeutic capabilities and safety, an active study of the problem of pain in RD begins. Since that time, pain relief issues have been among the main topics of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; its employees organize their own and participate in international projects to study new analgesic drugs. Pain control is beginning to be considered among the priorities of anti-rheumatic therapy. Currently, the rheumatology community is very interested in the problem of “non-inflammatory” pain associated with autoimmune dysfunction of the nociceptive system, central sensitization and fibromyalgia — as a factor determining the insufficient response to anti-rheumatic therapy and poor quality of life of patients with RD. The V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, in collaboration with neurologists and algologists, is actively involved in the study of this pathology, studying the phenotypes of pain in different RD, the role of immunological, genetic and psychoemotional factors in nociception, as well as the influence of modern anti-rheumatic therapy (genetically engineered biological drugs and JAK inhibitors) on the main manifestations of RD.

Key words: rheumatic diseases, pain, history, NSAIDs, central sensitization, fibromyalgia

For citation: Karateev AE. Pain control in rheumatic diseases: Past and future. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):143–150 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-143-150

«Современная противоревматическая терапия преследует следующие цели: 1) уменьшить или устранить боль, а также признаки общей и местной воспалительной активности...»

Насонова В.А., Астапенко М.Г.

Клиническая ревматология. Руководство для врачей (1989)

Боль — основное и наиболее тягостное для пациента проявление распространенных ревматических заболеваний (РЗ). При поражении суставов и позвоночника именно выраженные болевые ощущения во многом определяют нарушения функции, потерю трудоспособности и снижение качества жизни. Поэтому целью современной противоревматической терапии является не только подавление активности и предотвращение прогрессирования болезни, но и максимально полный контроль ее основных симптомов, прежде всего боли [1]. Это положение отражает широкое внедрение в систему оценки результатов научных исследований и реальной клинической работы т. н. PRO (patient reported outcomes) — показателей, определяемых самим пациентом (ПОСП). К ним относятся интенсивность боли, утомляемость (усталость), функциональные нарушения, общая оценка активности болезни и своего состояния пациентом, депрессия и тревога, параметры качества жизни. В последнее десятилетие практически все рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) новых противоревматических средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназы (JAK, Janus kinase), — обязательно включают анализ динамики ПОСП [2–4].

Сегодня хроническая боль рассматривается как самостоятельная медицинская и социальная проблема, находящаяся в центре внимания ученых, практикующих врачей и организаторов медицины. Изучение патогенеза боли, ее фенотипов, взаимосвязи с генетикой, иммунологическими и метаболическими процессами, а также поиск новых возможностей анальгетической терапии являются ведущей темой большого числа научных работ, выполняемых в России и зарубежных странах. Интерес к данной теме доказывает постоянное проведение специализированных российских и международных научных конференций, а также неуклонно растущее число научных публикаций, представляющих исследования патофизиологии ноцицепции и различных методов обезболивания в ревматологической практике. Так, в международной сетевой библиотеке медицинской литературы PubMed по запросу «хроническая боль при ревматических заболеваниях» («chronic pain in rheumatic disease») определяется 8385 ссылок, причем рост числа публикаций по данной тематике отчетливо заметен именно в последние годы.

Следует отметить, что проблема боли далеко не всегда находилась в центре внимания ревматологической науки. Долгое время многие эксперты рассматривали анальгетическую терапию как сугубо вспомогательный элемент лечения РЗ, считая основным направлением этиотропную и патогенетическую терапию. Отношение к системным анальгетическим средствам было довольно прохладным, и приоритетным методом борьбы с симптомами артрита считалось физиотерапевтическое лечение (ФТЛ).

Так, в «Реальной энциклопедии медицинских наук» А. Eulenburg, изданной в Санкт-Петербурге в 1896 г. [5], лечение «хронического суставного ревматизма» (термин, которым тогда описывался круг заболеваний, включав-

ший ревматоидный артрит (РА) спондилоартриты и остеоартрит (ОА)) представляется следующим образом: «В лечении хронического суставного ревматизма внутренние средства уже не играют большой роли. Из многих прежде предложенных средств сохранились собственно только Colchicum... Салициловая кислота в общем, по-видимому, мало влияет на хронический суставной ревматизм, и лишь при более ожесточениях ее можно рекомендовать для сокращения периода болей...» (стиль изложения во всех ссылках сохранен — прим. авт.). Более важными автор считает различные местные средства и ФТЛ. Очевидное пренебрежение обезболивающими средствами в данном случае удивляет, тем более что их спектр в те годы был уже достаточно широк. В том же издании были описаны такие препараты, как салициловая кислота, салицилат натрия, салициламид, антипирин и салипирин (комбинация салицилата и антипирина).

Практически идентичное мнение о лечении артрита можно увидеть в разделе «Хронический суставной ревматизм (хронический полиартрит)» руководства по внутренним болезням А. Strümpell, изданного в Петрограде спустя 20 лет — в 1916 г. [6]. Здесь также преимущественно предлагается использовать различные методы ФТЛ (лечение горячим воздухом, ваннами, грязями и др.). Автор пишет: «Из внутренних средств следует указать прежде всего на салициловые препараты. Некоторые врачи советуют продолжительное употребление низких доз аспирина... Я только в редких случаях видел пользу от этих средств...».

Правда, в руководстве Н.А. Вельяминова (написанном в 1916–1917 гг.) [7] приоритеты в лечении хронического инфекционного ревматического полиартрита (polyarthritus rheumaticus infectiosus chronicus) расставлены несколько иначе. Хотя, с точки зрения нашего великого предшественника, «лечение может быть лекарственное, а, главным образом, основанное на применении разных приемов бальнеотерапии и физических методов»; он указывает, что в начальных периодах показаны именно салицилаты («как болеутоляющее средство хвалят аспирин»).

Позднее ревматологи приходят к осознанию необходимости специальных мер по контролю боли при РЗ. Уже в 30–40-е гг. XX века появляется серия работ, непосредственно посвященных методам обезболивания при РА и ОА. Для контроля боли, помимо анальгетиков (салицилаты, производные пиразолона), широко использовали такие методы, как внутривенное введение местных анестетиков (прокаин), внутрисуставные инъекции, эпидуральные блокады, химическая и хирургическая денервация суставов [8–12].

Необходимо отметить, что боль при РЗ уже с начала XX века рассматривается не только как проблема, связанная с воспалительными и дегенеративными изменениями. Важную роль в ее формировании уже тогда отводят психоэмоциональным нарушениям, индивидуальным особенностям строения нервной системы, ее повышенной восприимчивости к болевым и неболевым стимулам [13, 14]. В те годы в мировой литературе активно обсуждается тема скелетно-мышечной патологии, которая проявляется болью при отсутствии выраженных органических изменений. Так, с 30–40-х гг. XX века большой интерес ревматологов привлекает «фиброзит», который описывали как заболевание, характеризующееся распространенной болью (преимущественно в спине), гиперчувствительностью на давление и наличием мышечных «узелков», возникающих при отсутствии системного и локального воспаления [15].

В обзоре, посвященном «фиброзиту», М. Kelly [16] в 1945 г. пишет: *«Идея боли, не сопровождающейся органическими изменениями, хорошо знакома всем, и во многих признанных болевых синдромах, обычно называемых невралгиями, идея поиска структурных изменений давно отброшена»*. В 1950 г. в ARD была опубликована знаковая статья Р. Ellman и D. Shaw [17], в которой описывались 109 пациентов с «внесуставным ревматизмом», испытывающих выраженные болевые ощущения. По мнению авторов, во многих случаях причиной формирования хронической боли являлись психосоматические нарушения. Авторы отмечали: *«Нужно смотреть за пределы мышц и связок»*, и предлагали обращать пристальное внимание на психологические факторы и условия жизни пациентов.

«Фиброзит» в конечном счете превратился в два современных диагноза — миофасциальный синдром, формулировка которого была предложена J. Travell и S.H. Rinzler в 1952 г. [18], и фибромиалгию, определение которой представили М. Yunus и соавт. в 1981 г. [19].

В 50–60-х гг. прошлого века контроль боли начинает рассматриваться как одно из центральных направлений противоревматической терапии [20]. Хорошей иллюстрацией данного положения может служить обзор F.D. Hart (1960) [21] «Анальгетики при ревматических заболеваниях», где обсуждалась эффективность аспирина, салицилата натрия, амидопирина, фенилбутазона и кодеина. Автор пишет: *«Боль — это то, что приводит пациента к врачу»*.

Представители российской терапевтической школы в период 50-х годов также начали уделять проблеме боли при РЗ первостепенное значение. Это иллюстрирует, например, классическое издание Е.М. Тареева «Внутренние болезни» (1951) [22], в котором контролю симптомов при хронических артритах отводится принципиальная позиция: *«Лечение артритов проводится, как правило, путем сочетания общего гигиенического щадяще-укрепляющего режима с применением, если возможно, специфических средств, а также симптоматических или патогенетических болеутоляющих и десенсибилизирующих, раздражающих и отвлекающих средств, включая физио- и бальнеотерапию»*. В остром периоде для уменьшения «нервноаллергической реактивности» и боли рекомендуется использование салицилатов, антипирина, пирамидона, анальгина и более «радикальных» обезболивающих средств, включая кодеин и новокаиновые блокады.

Однако далеко не все наши предшественники придерживались аналогичного мнения. Так, первый директор ФГБНУ им. В.А. Насоновой А.И. Нестеров в своем совместном издании с Я.А. Сигидиным «Клиника коллагеновых болезней» (1966) [23] представляет систему лечения РЗ следующим образом: *«Если исключить детали и фармакологические особенности действия того или иного лечебного противоревматического средства, что, конечно, должно быть известно лечащему врачу так же, как и звучание любой струны в музыкальном инструменте хорошему музыканту, и выделить самое существенное и бесспорное, притом общее для самых различных противоревматических средств и методов, то таковым, очевидно, будет неспецифическое угнетающее влияние на алерго-воспалительные реакции, а затем уже вторичное снижение температуры, обезболивание, изменение морфологического и химического состава крови и др.»*. Стратегия лечения «инфекционного неспецифического полиартрита» этими авторами описывается так: *«Отыскание очага инфекции... 2) Воздействие*

на общую...реактивность больного... 3) Местное воздействие на воспалительный процесс... 4) По возможности настойчиво проводимая двигательная функциональная терапия...». В том же году известные российские ревматологи М.Г. Астапенко и Э.Г. Пихлак [24] описывали тактику лечения «инфектартрита» следующим образом: *«1) Борьба с очаговой инфекцией больного... 2) Воздействие на измененную общую реактивность больного... 3) Воздействие на воспалительный процесс в суставах посредством местного применения противовоспалительных и рассасывающих средств. 4) Восстановление функции пораженных суставов...»*. Как видно, контроль боли здесь не обсуждается в ряду первоочередных задач. Применение же анальгетических препаратов — аспирина, пирамидона, анальгина, фенилбутазона и др. (целый ряд производных пиразолона) — рассматривается как «десенсибилизирующая терапия».

Конечно, ревматологов того времени можно понять: возможности собственно обезболивающей терапии при РЗ в 50–60-е гг. были довольно ограничены. Имевшиеся в их арсенале «анальгетики» — салицилаты, аспирин (в высоких дозах), — и пиразолоновые производные довольно токсичны и не подходят для длительной терапии хронической боли. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП), обладающие серьезным анальгетическим потенциалом и уже использовавшиеся в то время, — например, препараты золота и метотрексат, которые начали применяться при лечении РЗ в 1929 г. [25] и 1949 г. [26, 27] соответственно, — еще не были популярны в нашей стране и не рассматривались (да и сейчас не рассматриваются) как средства для контроля боли.

С другой стороны, именно в 40–60-х гг. проводились фундаментальные исследования природы боли: определяется строение и физиология ноцицептивной и антиноцицептивной систем, становятся известны основные нейротрансмиттеры и медиаторы, создаются основные теории формирования болевых ощущений (нейроматрикса, «воротного контроля», биопсихосоциального феномена). Эти работы позволили создать прочный научный базис концепции комплексной анальгетической терапии, в т. ч. при РЗ [28, 29].

Для ревматологии ситуация коренным образом меняется в конце 60-х — начале 70-х годов XX века, когда в распоряжении врачей оказываются удобные в использовании и эффективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — индометацин (1964) [30], ибупрофен (1967) [31], а затем «золотой стандарт обезболивающей терапии» диклофенак (1974) [32]. На протяжении последующих 30 лет (до 2003 г.) создаются, испытываются и выводятся в клиническую практику более 20 различных НПВП; происходит открытие механизма действия этих препаратов (J.R. Vane, 1971) [33], выделяются субтипы циклооксигеназы (ЦОГ), что позволяет создать новый класс НПВП — селективные ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы) [34].

Помимо НПВП, для лечения скелетно-мышечной боли создаются новые препараты других фармакологических групп. В частности, с 1978 г. начинает использоваться опиоидный анальгетик трамадол [35]; с начала 60-х годов в распоряжении ревматологов находятся эффективные миорелаксанты — в 1961 г. появляется толперизон [36]; уменьшить тревогу и мышечное напряжение помогают бензодиазепины — в 1963 г. в клиническую практику входит широко известный диазепам [37]. С 1951 г. для контроля локальной боли и воспаления при РЗ повсеместно используются

внутриуставные (в/с) инъекции глюкокортикоидов [38, 39]. С конца 60-х годов для лечения ОА применяются медленнодействующие симптоматические средства (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), первым из которых стал гликозаминогликан — пептидный комплекс для внутримышечного введения [40].

Появление большого числа анальгетических средств становится мощным стимулом для развития проблемы боли при РЗ в мировой и российской ревматологии. В первую очередь это касается возможностей рациональной анальгетической терапии и использования НПВП. Так, в начале 70-х годов в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой начинается клиническое исследование ибупрофена — препарата, представляющего по тем временам исключительную ценность для реальной практики. В 1973 г. в Москве состоялся международный симпозиум, посвященный этому препарату, на котором в докладах российских ученых В.А. Насоновой, Л.Н. Денисова, Т.Ф. Акимовой и др. были представлены собственные данные по терапевтическим возможностям и безопасности нового представителя НПВП [34].

Позднее сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой активно изучали возможности применения «золотого стандарта» обезболивающей терапии — диклофенака (Сигидин Я.А., Цветкова Е.С., 1980) [41]. Весьма показательно, что в руководстве В.А. Насоновой и соавт. «Фармакотерапия в ревматологии», изданном в 1976 г., применению различных видов НПВП уделяется одно из главных мест [42].

Отражением достижений российских ревматологов в данном направлении стал X Конгресс Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), прошедший в 1983 г. в Москве. Различным аспектам использования НПВП при РЗ было посвящено 6 симпозиумов, прошедших в рамках этого мероприятия. Некоторые из сообщений советских ученых представляют больший интерес и сегодня — например, работа Е.С. Цветковой, А.П. Бурдейного и Я.А. Сигидина «Использование высоких доз вольтарена при ревматических заболеваниях», в которой был показан значительный анальгетический и противовоспалительный эффект диклофенака при его применении в супратерапевтических дозах (300 мг/сут.) [43].

Изменение представлений о значении контроля боли в ревматологии можно оценить по классическому руководству В.А. Насоновой и М.Г. Астапенко «Клиническая ревматология» (1989) [44]. Здесь боль при РЗ определяется как центральное проявление болезни: *«Боль в суставах — почти универсальный симптом РБ, хотя непосредственные механизмы ее возникновения при различных процессах полностью не уточнены»*. Тут же указано, что боль может иметь сложный патогенез, который не только связан с поражением структур скелетно-мышечной системы, но и *«носит эмоциональный характер, сопровождаясь определенной окраской болевого ощущения»*. Именно контроль боли ставится на первое место среди задач комплексной противоревматической терапии: *«современная противоревматическая терапия преследует следующие цели: 1) уменьшить или устранить боль...»*. Насколько серьезное отличие в сравнении с руководствами классиков ревматологии 20-летней давности!

Новым уровнем изучения НПВП стала работа ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в серии масштабных международных проектов. Например, исследование эффективности и безопасности комбинированного препарата диклофенака и мизопроста не только позволило получить важные науч-

ные данные [45], но и стало одной из главных причин организации институтской эндоскопической службы. Эта инициатива В.А. Насоновой позволила успешно развивать весьма актуальную на рубеже веков тему профилактики гастроинтестинальных осложнений НПВП.

В дальнейшем ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой был участником 12-месячного РКИ флурбипрофена (Каратеев Д.Е. и соавт., 1997), 3-месячного РКИ мелоксикама (MELISSA, SELECT, 1998), 3-месячного эндоскопического РКИ лумиракоксиба (2004), 12-месячного РКИ лумиракоксиба (TARGET, 2004), 6-месячного РКИ целекоксиба у пациентов с высоким риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (CONDOR, 2006) и др. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой был инициатором или полноценным участником исследований нимесулида, ацеклофенака, эторикоксиба, амтолметина гуацила и других представителей группы НПВП. Терапевтический потенциал НПВП оценивался при РА (Каратеев Д.Е. и соавт.), спондилоартритах (Эрдес Ш.Ф. и соавт.), подагре (Барскова В.Г. и соавт.), ОА (Алексеева Л.И. и соавт.; Цветкова Е.С. и соавт.), в детской ревматологической практике (Никишина И.П. и соавт.).

Вместе с исследованием терапевтического потенциала НПВП проводилась и комплексная оценка их безопасности. Особый интерес вызывала проблема осложнений со стороны ЖКТ. Изучение НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии проводилось в тесном сотрудничестве с российскими гастроэнтерологами. Так, еще в 1975 г. была опубликована фундаментальная работа Г.В. Цодикова и соавт. [46] по действию НПВП и глюкокортикоидов на слизистую оболочку (СО) желудка, включавшая оценку эндоскопической и гистологической картины ЖКТ у 94 пациентов с РЗ. Масштаб данной работы можно оценить по тому, что суммарно было исследовано 550 биопсий СО, в т. ч. с использованием электронной микроскопии.

Трудно переоценить руководство В.А. Насоновой, которая индуцировала работу в этом направлении и выступила консультантом ведущих отечественных гастроэнтерологов, изучавших НПВП-гастропатию — Г.В. Цодикова, А.В. Калинина, О.Н. Минушкина. Ключевые аспекты данной проблемы для терапевтической практики были определены в программной статье В.А. Насоновой «Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов» (1994) [47].

Значительную роль в разработке современной стратегии профилактики НПВП-гастро- и энтеропатии сыграли исследования Ю.В. Муравьева и его сотрудников.

В 2000 г. выходит в свет монография Е.Л. Насонова «Нестероидные противовоспалительные препараты», где не только рассматривались основные аспекты фармакологического действия НПВП, но и обсуждалась тогда еще относительно малоизвестная проблема негативного влияния этих препаратов на сердечно-сосудистую систему [48].

Результатом многолетней работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой стали рекомендации, представляющие консенсус экспертов-ревматологов, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, хирургов по рациональному применению НПВП в клинической практике, опубликованные в нескольких редакциях в 2009, 2015 и 2018 гг. [49].

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой помимо НПВП также исследовались другие препараты и методы лечения хронической боли. Очень интересна работа

Л.П. Ананьевой и соавт. (2007) [50] по длительному использованию трамадола в комбинации с парацетамолом для контроля симптомов у пациентов с ОА и исследования флупиртина при неспецифической боли в спине (НБС) (Эрдес Ш. и соавт., 2007) [51], миорелаксантов в комплексном лечении ОА (Алексеева Л.И. и соавт., 2008), прегабалина при ОА и РА (Филатова Е.С. и соавт., 2014) [52]. Недавно была проведена серия исследований, в которых определялся анальгетический потенциал немедикаментозных методов лечения – в частности, магнитотерапии при ОА и НБС (РКИ КОСМО, МОБИЛЬНОСТЬ) [53, 54].

Одну из ключевых позиций в системе контроля скелетно-мышечной боли занимает локальная инъекционная терапия (ЛИТ). Для ревматологов России «руководством к действию» здесь стала монография М.Г. Астапенко и В.П. Павлова «Пункция суставов и внутрисуставное введение стероидных гормонов (в практике терапевта)» [55], вышедшая в 1973 г. и суммировавшая опыт 10-летней работы и результаты ЛИТ более чем у 1000 пациентов с РЗ. В дальнейшем в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой была проведена серия исследований ЛИТ при ОА и РА (работы Л.И. Алексеевой, А.Г. Бельного, Ю.А. Олюнина и др.). Недавно было представлено сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы (Бялик В.И. и соавт., 2020) [56], синдрома сдавления ротаторов плеча с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы (Нестеренко В.А. и соавт., 2021) [57].

Различные аспекты хронической боли при РЗ изучались на модели фибромиалгии (Чичасова Н.В., 2004) [58],

ОА (Алексеева Л.И. и соавт., 2019) [59], РА (Каратеев Д.Е., 2007) [60], анкилозирующего спондилита (Эрдес Ш. и соавт., 2016) [61].

Поскольку в развитии хронической боли при РЗ большое значение уделяется неврологическим нарушениям, ФГБНУНИИР им. В.А. Насоновой развивает плодотворное сотрудничество с ведущими представителями российской неврологической школы – Яхно Н.Н., Алексеевым В.В., Парфеновым В.А., Левиным О.С., Даниловым А.Б. и др. Первым итогом совместной работы стала серия статей, в которых представлены новые данные о патогенезе хронической боли при РЗ и возможностях ее медикаментозной коррекции. Недавно по данной тематике была защищена докторская диссертация «Нейрогенные механизмы хронической суставной боли» (Филатова Е.С.).

Принципиальное значение в патогенезе хронической боли при РЗ придается психоэмоциональным нарушениям. Эта важная тема на протяжении многих лет активно развивается научной группой Т.А. Лисициной вместе с сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского (Лисицина Т.А. и соавт., 2019) [62].

В настоящее время весьма актуальным стало обсуждение роли центральной сенситизации, нейропластических процессов, аутоиммунной дисфункции ноцицептивной системы и фибромиалгии в хронизации боли при РЗ и формировании недостаточного ответа на базисную противоревматическую терапию. Проводятся исследования влияния аутоантител, цитокинов и медиаторов


Хронология:	Конец XIX – начало XX века	30-40 гг. XX века	50-60 гг. XX века	70-90 гг. XX века	Конец XX – наши дни
Изучение проблем боли при РЗ:	Обезболивание – вспомогательная задача	Контроль боли как самостоятельная задача, неврогенная, психогенная боль при РЗ, «фиброзиты»	Строение и функции ноцицептивной системы, Концепция «не воспалительной» боли	Серия РКИ НПВП, МДСС, опиоидов; концепция лечения ФМ	Роль ЦС и психоэмоциональных нарушений, аутоиммунитет и боль, влияние ГИБП и иJAK на боль при ИВРЗ
					
Возможности контроля боли:	Салицилаты, Пиразолоновые производные, ФТЛ	Салицилаты (АСК), Пиразолоновые производные (включая метамизол и амидопирин), МА (локально и системно), опиоиды, денервация, ФТЛ	Салицилаты (АСК), Пиразолоновые производные (включая фенилбутазон), ЛИТ ГК и МА, ФТЛ	Широкий спектр «традиционных» НПВП, опиоиды (включая трамадол), антидепрессанты, миорелаксанты, МДСС, ЛИТ (включая ГЛК), ФТЛ	Н-НПВП и коксибы, опиоиды, антидепрессанты, габапентиноиды, миорелаксанты, МДСС, ЛИТ, АКП, ФТЛ

Рис. 1. Изучение проблемы боли при ревматических заболеваниях – хронология развития: РЗ – ревматические заболевания; РКИ – ран-доминированные контролируемые исследования; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; МДСС – медленнодействующие симптоматические средства; ФМ – фибромиалгия; ЦС – центральная сенситизация; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иJAK – ингибиторы янус-киназы (Janus kinase); ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ФТЛ – физиотерапевтическое лечение; АСК – ацетилсалициловая кислота; МА – местные анестетики; ЛИТ – локальная инъекционная терапия; ГК – глюкокортикоиды; ГЛК – гиалуроновая кислота; н-НПВП – неселективные нестероидные противовоспалительные препараты; АКП – аутологичные клеточные препараты

воспаления на элементы болевой системы; активно изучается анальгетический потенциал ГИБП и ингибиторов JAK, в т. ч. с использованием инновационных методов оценки работы ноцицептивной системы, таких как функциональная магнитно-резонансная томография [63–67]. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой также принимает активное участие в этой работе. В качестве примера можно привести последние публикации в наиболее авторитетных ревматологических журналах, в которых представлены исследования влияния нового ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба на ряд параметров ПОСП [68, 69].

Следует отметить, что сложность проблемы контроля боли при РЗ была отмечена почти четверть века назад в совместной статье Е.Л. Насонова и В.А. Насоновой «Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога» (2000) [1]. Ключевые положения данной публикации абсолютно актуальны: «Многообразие патофизиологических механизмов боли при ревматических заболеваниях определяет использование для ее подавления широкого спектра лекарственных средств, многие из которых не обладают собственно «анальгетической» активностью... Следует особо подчеркнуть, что хронический характер болей вынуждает пациентов принимать «анальгетики» непрерывно практически в течение всей жизни».

Сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводят большую совместную научную и образовательную работу вместе с Российским обществом

по изучению боли (РОИБ) [70]. Результатом сотрудничества ревматологов и экспертов «медицины боли» стало формирование междисциплинарных рекомендаций «Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус» (Насонов Е.Л. и соавт., 2016) [71].

В течение 2019–2021 гг. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой выполнил фундаментальную научную тему «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции».

Таким образом, изучение проблемы хронической боли при РЗ и разработка методов ее эффективного контроля остаются одним из принципиальных направлений научного поиска российских ревматологов, объединяющего труды наших великих учителей и молодого поколения врачей и ученых XIX века (рис. 1).

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор принимал участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. *Consilium medicum*. 2000;2(12):7–14. [Nasonov EL, Nasonova VA. Pharmacotherapy of pain: A view of the rheumatologist. *Consilium medicum*. 2000;2(12):7–14 (In Russ.)].
2. Duarte C, Ferreira RJ, Santos EJ, da Silva JAP. Treating-to-target in rheumatology: Theory and practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022;36(1):101735. doi: 10.1016/j.berh.2021.101735
3. Strand V. Patient-reported outcomes and realistic clinical endpoints for JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(3):193–205. doi: 10.1080/1746666X.2022.2049242
4. Kilic L, Erden A, Bingham CO 3rd, Gossec L, Kalyoncu U. The reporting of patient-reported outcomes in studies of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of 250 articles. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1300–1305. doi: 10.3899/jrheum.151177
5. Eulenburg A. Реальная энциклопедия медицинских наук. СПб:Издание В.С. Эттингера;1896. [Eulenburg A. The real encyclopedia of medical sciences. Saint Petersburg: Izdanie V.S. Ettingera; 1896 (In Russ.)].
6. Strümpell A. Учебник частной патологии и внутренних болезней. Петроград:Практическая медицина;1916. [Strümpell A. Textbook of private pathology and internal diseases. Petrograd:Prakticheskaya meditsina;1916 (In Russ.)].
7. Вельяминов НА. Учение о болезнях суставов с клинической точки зрения. Ленинград:Государственное издательство;1924. [Velyaminov NA. Teaching about joint diseases from a clinical point of view. Leningrad:Gosudarstvennoe izdatelstvo;1924 (In Russ.)].
8. Judovich B, Nobel G. Relief of pain in osteoarthritis of the hip joint. *Am J Surg*. 1946;72:72. doi: 10.1016/0002-9610(46)90136-5
9. Brautigam H. Die Behandlung der schmerzhaften Arthrosis deformans des Hüftgelenkes durch Gelenkkapselentnervung [Treatment of painful arthrosis deformans of the hip joint by denervation of the joint capsule]. *Chirurg*. 1950;21(9):548–550.
10. Oblatz BE. Relief of pain in osteo-arthritis of the hip by partial denervation of the hip joint. *Ann Rheum Dis*. 1948;7(4):255.
11. Slot G. Traumatic arthritis of the hip; Relief of pain by epidural injection. *Proc R Soc Med*. 1935;28(4):449–450.
12. Miller RD. Some recent advances in the symptomatic treatment of osteoarthritis. *Calif Med*. 1950;72(5):373–376.
13. Clark CJ. Psychological factors and pain in the assessment of rheumatoid therapy. *Ann Rheum Dis*. 1951;10(2):105–110. doi: 10.1136/ard.10.2.105
14. Kaplan EB. Pain in arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. 1951;12(1):103–110.
15. Caven WR. Backache and fibrositis; A medical point of view. *Can Med Assoc J*. 1947;57(1):37–43.
16. Kelly M. The nature of fibrositis; The myalgic lesion and its secondary effects; A reflex theory. *Ann Rheum Dis*. 1945;5:1–7.
17. Ellman P, Shaw D. The “chronic rheumatic” and his pains; Psychosomatic aspects of chronic non-articular rheumatism. *Ann Rheum Dis*. 1950;9(4):341–357. doi: 10.1136/ard.9.4.341
18. Travell J, Rinzler SH. The myofascial genesis of pain. *Postgrad Med*. 1952;11(5):425–434. doi: 10.1080/00325481.1952.11694280
19. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981;11(1):151–171. doi: 10.1016/0049-0172(81)90096-2
20. Linke H. The medicinal therapy of rheumatoid arthritis with special reference to pain control. *Z Arztl Fortbild (Jena)*. 1960;54:1299–1311.
21. Hart FD. Analgesics in rheumatic disorders. *Br Med J*. 1960;1(5181):1265–1266. doi: 10.1136/bmj.1.5181.1265
22. Тареев ЕМ. Внутренние болезни. М:Медгиз;1951. [Tareev EM. Internal diseases. Moscow:Medgiz;1951 (In Russ.)].
23. Нестеров АИ, Сигидин ЯА. Клиника коллагеновых болезней. М.:Медицина;1966. [Nesterov AI, Sigidin YaA. Clinic of collagen diseases. Moscow:Meditsina;1966 (In Russ.)].
24. Астапенко МГ, Пихлак ЭГ. Болезни суставов. М.:Медицина;1966. [Astapenko MG, Pikhak EG. Joint diseases. Moscow:Meditsina;1966 (In Russ.)].
25. Balfourier A, Kolosnjaj-Tabi J, Luciani N, Carn F, Gazeau F. Gold-based therapy: From past to present. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(37):22639–22648. doi: 10.1073/pnas.2007285117
26. Насонов ЕЛ. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. *Русский медицинский журнал*. 2000;9:372. [Nasonov EL.

- 50 years of the use of methotrexate in rheumatology. *Russian Medical Journal*. 2000;9:372 (In Russ.).
27. Wilke WS, Biro JA, Segal AM. Methotrexate in the treatment of arthritis and connective tissue diseases. *Cleve Clin J Med*. 1987;54(4):327-338. doi: 10.3949/ccjm.54.4.327
 28. Perl ER. Pain mechanisms: A commentary on concepts and issues. *Prog Neurobiol*. 2011;94(1):20-38. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.03.001
 29. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;Suppl 6:121-126. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00145-1
 30. Katz AM, Pearson CM, Kennedy JM. A clinical trial of indomethacin in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 1965;6:25-30. doi: 10.1002/cpt19656125
 31. Boardman PL, Nuki G, Hart FD. Ibuprofen in the treatment of rheumatoid arthritis and osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1967;26(6):560-561. doi: 10.1136/ard.26.6.560
 32. Dürriegl T, Vitaus M, Pucar I, Miko M. Diclofenac sodium (Voltaren): Results of a multi-centre comparative trial in adult-onset rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 1975;3(3):139-144. doi: 10.1177/030006057500300301
 33. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232-235. doi: 10.1038/newbio231232a0
 34. Каратеев АЕ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ, Насонов ЕЛ. Краткий курс истории НПВП. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):101-116. [Karateev AE, Uspensky YuP, Pakhomova IG, Nasonov EL. A concise course of the history of NSAIDs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):101-116 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-718
 35. Flohé L, Arend I, Cogal A, Richter W, Simon W. Klinische Prüfung der Abhängigkeitsentwicklung nach Langzeitapplikation von Tramadol [Clinical study on the development of dependency after long-term treatment with tramadol]. *Arzneimittelforschung*. 1978;28(1a):213-217.
 36. Dobi S. Mydocalm and muscle tone. *Ther Hung*. 1961;9:15-18.
 37. Difrancesco A. Diazepam, a new tranquilizer. *Am J Psychiatry*. 1963;119:989-990. doi: 10.1176/ajp.119.10.989
 38. Hehch PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949;24(8):181-197.
 39. Hollander JL. Intra-articular hydrocortisone in arthritis and allied conditions; A summary of two years' clinical experience. *J Bone Joint Surg Am*. 1953;35-A(4):983-990.
 40. Michotte L, Moens C. Attempted treatment of arthroses with Rumalon. *J Belge Med Phys Rhumatol*. 1963;18:156-159.
 41. Цветкова ЕС, Сигидин ЯА. Сравнительная эффективность новых антиревматических средств. *Терапевтический архив*. 1980;11:141-144. [Tsvetkova ES, Sigidin YaA. Comparative effectiveness of new antirheumatic drugs. *Terapevticheskii arkhiv*. 1980;11:141-144 (In Russ.)].
 42. Насонова ВА, Сигидин ЯА, Трнавский К, Выкидал М. Фармакотерапия в ревматологии. М.: Медицина; 1976. [Nasonova VA, Sigidin YaA, Trnavsky K, Vykidal M. Pharmacotherapy in rheumatology. Moscow: Meditsina; 1976 (In Russ.)].
 43. 10-й Европейский конгресс ревматологов: Тезисы докладов. М.; 1983. [10th European Congress of Rheumatologists: Abstracts of the reports. Moscow; 1983 (In Russ.)].
 44. Насонова ВА, Астапенко МГ. Клиническая ревматология. Руководство для врачей, М.: Медицина; 1989. [Nasonova VA, Astapenko MG. Clinical rheumatology. Guide for doctors. Moscow: Meditsina; 1989 (In Russ.)].
 45. Насонова ВА, Сигидин ЯА, Муравьев ЮВ. Исследование использования препарата Артротек для лечения ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 1995;67(1):34-38. [Nasonova VA, Sigidin YaA, Muravyev YuV. Investigation of the use of the drug Arthrotek for the treatment of rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1995;67(1):34-38 (In Russ.)].
 46. Цодииков ГВ, Денисов ЛН, Акимов ТФ, Акимов ЛН, Минускин ОН. Слизистая оболочка желудка при действии на нее противоревматических медикаментов — аспирина, индометацина, брүфена, преднизолонa. *Вопросы ревматизма*. 1975;4:38-45. [Tsodikov GV, Denisov LN, Akimov TF, Akimova LI, Minushkin ON. Gastric mucosa under the action of anti-rheumatic medications — aspirin, indomethacin, brufen, prednisolone. *Voprosy revmatizma*. 1975;4:38-45 (In Russ.)].
 47. Насонова ВА. Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Российский журнал гастроэнтерологии и гепатологии*. 1994;3(1):7-10. [Nasonova VA. Gastropathies associated with taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1994;3(1):7-10 (In Russ.)].
 48. Насонов ЕЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М.: Анко; 2000. [Nasonov EL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (prospects for use in medicine). Moscow: Anko; 2000 (In Russ.)].
 49. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП, и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl 1):1-29 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
 50. Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Гукасян ДА, Денисов ЛН. Залдиар (трамадол/ацетаминофен) в лечении хронической боли при остеоартрозе. *Consilium medicum*. 2007;9(12):34-38 [Ananyeva LP, Starovoitova MN, Desinova OV, Gukasyan DA, Denisov LN. Zaldiar (tramadol/acetaminophen) in the treatment of chronic pain in osteoarthritis. *Consilium medicum*. 2007;9(12):34-38 (In Russ.)].
 51. Эрдеc Ш, Виноградова И, Большакова Т, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ. Эффективность каталолона (флупиртина) у пациентов с болями в нижней части спины. *Врач*. 2007;5:56-59. [Erdes Sh, Vinogradova I, Bolshakova T, Galushko EA, Zotkin EG. The effectiveness of catadolone (flupirtin) in patients with lower back pain. *Vrach*. 2007;5:56-59 (In Russ.)].
 52. Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Эрдеc Ш, Филатова ЕГ. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):631-635. [Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, Erdes S, Filatova EG. Analysis of pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee joints. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):631-635 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635
 53. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Сухарева МЛ, Ли́ла АМ, Иванов АВ, Основина ИП, и др. Оценка эффективности и безопасности магнитотерапии при остеоартрите. Результаты многоцентрового слепого плацебо контролируемого исследования КОСМО (Клиническая Оценка Современной Магнитотерапии при Остеоартрите). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):55-61 [Karateev AE, Pogozheva EYu, Sukhareva ML, Lila AM, Ivanov AV, Osnovina IP, et al. Evaluation of the efficiency and safety of magnet therapy for osteoarthritis. Results of the multicenter blind placebo-controlled study COSMO (Clinical Evaluation of Current Magnet Therapy for Osteoarthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):55-61 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2020-55-61
 54. Karateev A, Polishchuk E, Fesyun A, Konchugova T, Filatova E, Amirdzhanova V, et al. Magnetic therapy in acute and subacute non-specific back pain: Results of an open multicenter study. *Eur J Transl Myol*. 2022;32(3):10686. doi: 10.4081/ejtm.2022.10686

55. Астапенко МГ, Павлов ВП. Пункция суставов и внутрисуставное введение стероидных гормонов (в практике терапевта). М.: Медицина; 1973. [Astapenko MG, Pavlov VP. Joint puncture and intra-articular administration of steroid hormones (in the practice of a therapist). Moscow: Meditsina; 1973 (In Russ.)].
56. Бялик ВЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Нестеренко ВА, Нурмухаметов МР. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):560-569. [Bialik VE, Makarov MA, Bialik EI, Makarov SA, Nesterenko VA, Nurmukhametov MR. Comparing the efficacy of hyaluronic acid products with various molecular weights as mono and combined with chondroitin sulfate regimens in treatment of patients with stage I–III knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):560-569 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-560-569
57. Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Лиля АМ. Сравнение эффективности субакромиального введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты при хронической боли в области плеча, вызванной поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча, по данным 6-месячного открытого клинического исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):570-576. [Nesterenko VA, Karateev AE, Makarov MA, Byalik EI, Makarov SA, Lila AM. Comparison of the effectiveness of subacromial administration of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in chronic shoulder pain caused by damage to the tendons of the rotator cuff muscles according to a 6-month open clinical study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):570-576 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2020-570-576
58. Чичасова НВ. Первичная фибромиалгия: Клинические проявления, диагностика и лечение. *Терапевтический архив*. 1994;11:89-93. [Chichasova NV. Primary fibromyalgia: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 1994;11:89-93 (In Russ.)].
59. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
60. Каратеев ДЕ. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. *Лечащий врач*. 2007;2:40-46. [Karateev DE. Modern drug therapy of rheumatoid arthritis. *Lechashii vrach*. 2007;2:40-46 (In Russ.)].
61. Филатова ЕС, Эрдес Ш, Филатова ЕГ. Дифференциальная диагностика воспалительной и механической боли в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(6):104-108. [Filatova ES, Erdes Sh, Filatova EG. Differential diagnosis between mechanical and inflammatory lower back pain, therapy options. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(6):104-108 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201611661104-108
62. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Зельтун АЕ, и др. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: Результаты пятилетнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):8-18. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Zelytn AE, et al. Chronic pain and depression in patients with rheumatoid arthritis: Results of five-year follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):8-18 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000207
63. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):511-513. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001
64. Sebba A. Pain: A review of interleukin-6 and its roles in the pain of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:31-43. doi: 10.2147/OARRR.S291388
65. Lacagnina MJ, Heijnen CJ, Watkins LR, Grace PM. Autoimmune regulation of chronic pain. *Pain Rep*. 2021;6(1):905. doi: 10.1097/PR9.0000000000000905
66. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Dec 7;keac671. doi: 10.1093/rheumatology/keac671
67. Mathias K, Amarnani A, Pal N, Karri J, Arkfeld D, Hagedorn JM, et al. Chronic pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0
68. Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зонина ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олоклизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):62-69. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: Results of a double-blind randomized placebocontrolled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):62-69 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69
69. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
70. Яхно НН (ред.). Боль. Практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ; 2022. [Yakhno NN (ed.). Pain. Practical guide. Moscow: MEDpress-inform; 2022 (In Russ.)].
71. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Барин АН, Барулин АЕ, и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alexeeva LI, Barinov AN, Barulin AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265

Каратеев АЕ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>