

Не говорите и не пишите: «болевого синдром»! Говорите – «боль»!

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@ya.ru
Contacts:
Karateev Andrey
ae karat@ya.ru

Поступила 30.10.2023
Принята 10.11.2023

Для цитирования: Каратеев АЕ. Не говорите и не пишите: «болевого синдром»! Говорите – «боль»! *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):667–671.

DO NOT SAY OR WRITE: “PAIN SYNDROME”! YOU SAY “PAIN”!

Andrey E. Karateev

For citation: Karateev AE. Do not say or write: “pain syndrome”! You say “pain”! *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):667–671 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-667-671

«Характерным проявлением ревматоидного артрита является хронический болевой синдром». Коллеги, Вас устраивает эта фраза, она не вызывает у Вас некоего – пусть и весьма небольшого – лингвистического дискомфорта? А как в отношении «болевого синдрома» – все нормально?

Действительно, это словосочетание прочно поселилось в русскоязычной медицинской литературе и давно не вызывает никаких сомнений и вопросов. А зря. Дело в том, что термин «болевого синдром» практически не используется нигде в мире, кроме пространства бывшего СССР, и по своей сути является более длинным и *неправильным* определением всем известного патофизиологического явления, которое прекрасно описывается словом из 4 букв – «БОЛЬ».

Ряд экспертов оправдывают использование термина «болевого синдром» тем, что боль не просто симптом, а комплексная физическая и психоэмоциональная реакция всего организма на тот или иной патологический фактор.

Но, во-первых, какой-либо общепризнанной дефиниции «болевого синдрома» нет. Сделав соответствующий запрос в российском сегменте поисковой системы Google, можно получить следующие определения: «Хронический болевой синдром – заболевание, которое характеризуется стойким, плохо поддающимся терапии болевым синдромом длительностью более 6 месяцев» [1], «Болевой синдром – совокупность реакций организма на возникновение ноцицептивной (болевого) импульсации» [2]. «Резкое возникновение болезненных ощущений колющего характера в разных частях тела, которое вызвано невралгией, когда поражен периферический нерв или группа нервов, называют острой болью или болевым синдромом» [3] (?) и др. Совершенно потрясающее определение «болевого синдрома» удалось найти на сайте одной коммерческой медицинской организации: «Болевым

синдромом называют состояние, при котором человека беспокоят боли в различных участках тела» [4].

С другой стороны, общеизвестная дефиниция «боли» предполагает весьма глубокое представление об этом предмете. Речь идет об определении, сформулированном Международной ассоциацией по изучению боли (IASP, International Association for the Study of Pain) в 1979 г. и несколько модифицированном в 2020 г., которое звучит следующим образом: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или сходное с таковым переживанием». В своих пояснениях IASP отмечает, что боль всегда определяется сугубо личными эмоциями и что боль и ноцицепция (биологический процесс активации болевой системы) – разные явления [5].

Следует отметить, что основой для определения IASP стала дефиниция, представленная еще в 1964 г. знаменитым британским психиатром и специалистом по лечению боли Харольдом Мерски (Harold Merskey): «Неприятное переживание, которое мы в первую очередь ассоциируем с повреждением тканей или описываем в терминах такого повреждения, или то и другое вместе» [6].

По сути дела, оперируя термином «боль», мы не нуждаемся в дополнительном термине «болевого синдром», ничего не объясняющем и не дополняющем. «Болевой синдром» имел бы право на существование, если бы он описывал какую-то дополнительную сущность, которая была бы нечто большим, чем просто «боль». Ведь синдром (др.-греч. συνδρομή «стечение, скопление»; от συν- «с-, со» + дрѳμος «бег, движение») по своему определению – совокупность симптомов с общей этиологией и единым патогенезом [7]. Но никакого описания «совокупности симптомов» в отношении «болевого синдрома» не представлено.

Например, в российском обзоре, специально посвященном терминологии боли, авторы используют термин «хронический вторичный болевой синдром». Однако определение последнего не дает четкого понятия, чем «боль» отличается от «болевого синдрома»: «Хронический вторичный болевой синдром — определяют как вторичную боль, связанную с другими заболеваниями, одним из симптомов которых был болевой синдром и он остался после излечения основной патологии, став доминирующей самостоятельной проблемой» [8].

Аналогично представлено описание проблемы боли при псориатическом артрите: «Боль, продолжающаяся дольше нормального времени физиологического заживления тканей, что в среднем составляет 12 недель, является хронической, поэтому хроническим болевым синдромом (ХБС) можно считать ту боль, которая беспокоит пациента дольше 3 месяцев» [9].

Принципиально важно, что в практическом руководстве «Боль», вышедшем под редакцией академика Н.Н. Яхно, ведущие российские эксперты по проблеме боли избегают термина «болевого синдром», за исключением двух специальных разделов: «Лицевые и ротовые болевые синдромы» и «Хронический болевой синдром в онкологии» [5].

Любопытно, что в российском сегменте Википедии понятие «болевого синдром» отсутствует: читатель, сделавший такой запрос, тотчас направляется к большому разделу «Боль» [10].

Следует отметить, что попытки внедрить термин «болевого синдром» в качестве особого диагноза, все же предпринимались. Так, в 1975 г. был опубликован масштабный обзор R. Black с характерным названием: «The chronic pain syndrome» [11]. Эта работа представляет глубокое осмысление проблемы хронической боли, которая, по сути, «отрывается» от вызвавшего ее патологического состояния и превращается в самостоятельную болезнь. С точки зрения R. Black, лица с данной патологией представляют очерченную диагностическую картину: «*Пациенты с хроническими, трудноизлечимыми проблемами боли могут быть распознаны по мнемоническому SHAFT — как Грустные, Враждебные, Тревожные, Разочаровывающие пациенты, которые Упорно цепляются за систему здравоохранения*». Но при этом сам автор в тексте статьи деликатно переходит с «болевого синдрома» на «хроническую боль» и вовсе не настаивает на необходимости использования первого термина в сравнении со вторым.

При анализе англоязычной медицинской прессы (сетевая библиотека PubMed) можно увидеть следующую закономерность. Термин «болевого синдром» (pain syndrome, painful syndrome) периодически встречается в публикациях 40–60 гг. прошлого века, но обычно в привязке к локализации боли: «coronary artery pain syndromes» [12], «painful shoulder syndrome» [13], «myofascial pain syndromes» [14]. В последующие десятилетия «болевого синдром» исчезает, уверенно уступая место «боли» (pain). Одно из немногих исключений здесь — достаточно широко используемый термин «миофасциальный болевой синдром» (хотя очень часто это состояние описывается и как «миофасциальная боль») [15]. Но в последнем случае речь идет о действительно очерченном симптомокомплексе, и слово «синдром» здесь относится, скорее, к слову «миофасциальный».

Более того, даже при обсуждении трактовки понятия «боль», лингвистических, этических и логических вопросов, касающихся противоболевой терапии, западные авторы благополучно избегают использования «болевого

синдрома» [16–18]. Это тем более значимо, что в последние годы наметилась четкая тенденция к концептуализации «хронической боли» как самостоятельной нозологической формы. В частности, несколько разновидностей «хронической боли» должны войти в перечень диагнозов международной классификации болезней (МКБ) 11.0 [19, 20].

Итак, «болевого синдром» — словосочетание, который не несет какой-либо новой смысловой нагрузки, отличающей его от слова «боль». По сути, эти два термина используются русскоязычными авторами как синонимы [21–24]. И здесь их можно понять: действительно, «боль» практически не имеет синонимов, что создает определенные сложности при написании текстов, посвященных данному вопросу. Так, если мы говорим «болезнь», то всегда имеем набор синонимов: «заболевание», «патология», «нозологическая форма», «страдание». В отношении боли ситуация иная — так, на сайте text.ru при запросе синонимов к этому слову мы не получаем ни одного приемлемого решения. Десятку лидеров составляют такие «синонимы», как страдание, ломота, резь, горе, мука, колика, пытка, сожаление, грусть и мучительность — ни один из которых не подходит для научного текста [25].

Но лучше несколько раз написать слово «боль», чем создавать ненужные сущности. Ничего страшного, если предложение будет построено так: «Отличие хронической боли от подострой боли и острой боли заключается в длительности боли». Хотя более опытный автор или редактор легко исправит ситуацию: «Отличие хронической, острой и подострой боли заключается в длительности этого ощущения».

Теперь следует кратко обсудить еще один принципиальный вопрос: почему ревматологи должны заниматься проблемой хронической боли?

Боль — основное проявление ревматических заболеваний (РЗ), в наибольшей степени определяющее тяжесть страданий, снижение качества жизни и инвалидизацию пациентов. Поэтому лечение боли относится к числу первоочередных задач ревматологической практики [26, 27].

Боль при хронических РЗ имеет сложный, многофакторный патогенез. Ее «базис» (морфологическую основу) составляют воспалительные и дегенеративные изменения, связанные с аутоиммунными и иммуновоспалительными процессами, механическим или метаболическим стрессом, поражающими структуры скелетно-мышечной системы. Но появление истинной хронической боли как самостоятельной патологии определяет, условно говоря, «надстройка» — нейропластические процессы (центральная сенситизация), психоэмоциональные нарушения и негативные поведенческие реакции [27–29].

Современное патогенетическое лечение РЗ направлено на «базис» хронической боли. В ряде случаев ревматологическая наука преуспела, патогенетическая (базисная) терапия разработана хорошо, позволяет добиться ремиссии и остановить развитие болезни, а значит, во многом устранить периферический источник ноцицептивного процесса [30]. Такова ситуация при аутоиммунных и иммуновоспалительных РЗ — ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА), анкилозирующем спондилите (АС) и др. [31]. Хуже обстоит ситуация при остеоартрите (ОА) и хронической боли в спине (ХБС) («дорсопатиях» — ОА позвоночника), где патогенетическая терапия пока не позволяет эффективно контролировать прогрессирование заболевания.

Но при любых РЗ остается аспект «настройки» хронической боли. В том случае, когда формирующие ее изменения ноцицептивной системы и психоэмоциональной сферы превалируют в картине хронической боли (крайнее выражение этого — развитие фибромиалгии и родственных дисфункциональных расстройств), добиться контроля над проявлениями РЗ только с помощью патогенетической терапии будет невозможно. Поэтому возникает проблема фибромиалгии, «резидуальной» боли, утомляемости и общего плохого самочувствия при достижении ремиссии/низкой активности у больных РА, ПсА, АС и ОА, решить которую можно лишь с помощью методов, известных для терапии хронической боли [32–34].

И заниматься этим, естественно, придется ревматологам. Ярким примером понимания данной ситуации стал консенсус ведущих специалистов по лечению ОА «Мультимодальное мультидисциплинарное ведение пациентов с умеренной или сильной болью при остеоартрите...», где в качестве принципиальной модели лечения берутся давно пропагандируемые альгологами подходы для контроля хронической боли [35].

Следует также учесть, что большинство пациентов с хронической неонкологической болью в современной популяции — это лица с хронической *скелетно-мышечной болью*, которым может быть поставлен ревматологический диагноз (наиболее часто — ОА, ХБС, патология околоуставных мягких тканей, фибромиалгия). Поэтому этот раздел медицины должен быть в руках ревматологов, и именно эта врачебная специальность должна быть локомотивом в поиске путей решения данной проблемы.

Можно ли добиться при проведении анальгетической терапии у пациентов с РЗ более значимого эффекта, чем уменьшение выраженности симптомов болезни? Можно ли представить, что хорошо организованное обезболивающее лечение — само по себе, без проведения патогенетической терапии, позволит снизить активность и темпы прогрессирования ревматологической патологии?

Ноцицептивная система имеет сложное и тесное взаимодействие с иммунной и эндокринной системами: рецепторы первой, определяющие парасимпатическую, серотонинергическую, эндоканнабиноидную и эндорфинную регуляцию боли, широко представлены на иммунокомпетентных клетках и клетках гипоталамо-гипофизарного аксиса [36–39]. Экспериментальные работы показывают, что торможение ноцицептивной активности (или активация антиноцицептивных механизмов) способно подавлять выраженность иммунного воспаления [40, 41].

Вероятно, наиболее ярким примером такого взаимодействия в клинической практике является эффект плацебо, действие которого реализуется как раз через активацию антиноцицептивных механизмов [42, 43]. Так, по данным метаанализа 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ($n=1422$), в которых исследовалась эффективность ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase) при РА, 20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) (ACR20) было достигнуто в группах активной терапии у 68,3%, в группах плацебо — у 33,3% пациентов [44]. Значимое улучшение у каждого третьего пациента, получавшего плацебо, должно удивлять — ведь речь идет о больных с активным РА и достаточно большой длительностью заболевания, имевших недостаточный «ответ» на патогенетическую терапию. Более того, по данным

9 РКИ, в которых исследовалась эффективность генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов JAK у пациентов с недостаточным эффектом предшествующей терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α ($n=3442$), число больных с «ответом» ACR20 в группах плацебо составило от 22,1 до 27,9% [45].

В качестве примера можно привести исследование ORAL Solo ($n=611$), в котором сравнивалась эффективность монотерапии тофацитинибом 10 и 20 мг в сутки и плацебо. Исходно 93,0–95,7% пациентов имели оценку по шкале DAS28 (Disease Activity Score 28) $>5,1$, среднее число воспаленных суставов составило 17,0, уровень С-реактивного белка — 17,8–22,9 мг/л. Более 60% пациентов исходно принимали глюкокортикоиды. Через 3 мес. число пациентов с 50%-м улучшением по критериям ACR составило в группе плацебо 12,5%, в группах активной терапии — 31,1% и 36,8%. В группе плацебо были даже отмечены случаи достижения ремиссии по DAS28 (!) — правда, всего у 4,4% больных (в группах активной терапии — у 5,6% и 8,7%) [46].

При ОА эффект плацебо намного выше. Так, по данным метаанализа 19 РКИ ($n=1445$), через 6–12 мес. после внутрисуставного введения плацебо стандартизированное отличие средних составило $-0,61$ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): от $-0,76$ до $-0,45$; $p<0,001$), что указывает на хороший результат терапии [47]. По данным метаанализа 130 РКИ ($n=12637$), эффект перорального плацебо при ОА через 5–7 нед. достигал 90% от результата, полученного при активном лечении [48].

Эти данные свидетельствуют о том, что воздействие на ноцицептивную систему позволяет добиться существенного улучшения состояния у больных РЗ, в т. ч. и снижения воспалительной активности. Однако хороший результат такой терапии отмечается лишь у небольшой части пациентов.

Здесь будет уместно привести два по-своему уникальных исследования, в которых лечение РА проводилось с помощью анальгетиков. Так, в ходе 3-летнего РКИ ($n=1433$) проводилось сравнение эффективности двух нестероидных противовоспалительных препаратов — этодолака и ибупрофена — на фоне отмены базисных противовоспалительных препаратов (!). К моменту завершения исследования из-под наблюдения выпали 81% пациентов. Среди оставшихся рентгенологическое прогрессирование (появление новых суставных эрозий) было отмечено у 58% [49]. Еще одна работа была посвящена эффективности трансдермальной системы с фентанилом, которая использовалась в максимально переносимой индивидуальной дозе у 226 пациентов с РА. Через месяц было отмечено значимое (однако отнюдь не полное) снижение боли: с 8,0 до 4,0 по 11-балльной числовой рейтинговой шкале. Всего 58 пациентов продолжали такую терапию в течение года — при этом боль на момент завершения периода наблюдения сохранилась на уровне 2,82 (95% ДИ: 2,78–3,06) [50].

Таким образом, можно заключить, что терапия РЗ с учетом проблемы хронической боли должна основываться на комбинированном использовании патогенетических средств, подавляющих воспаление и деструкцию элементов скелетно-мышечной системы, и анальгетической терапии, направленной на различные звенья ноцицептивного процесса. Именно так, используя комплексный подход, возможно добиться максимального терапевтического успеха — и с позиции снижения активности болезни, и с позиции максимального улучшения состояния пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хронический болевой синдром. [Chronic pain syndrome (In Russ.)]. URL: https://sechenovclinic.ru/treatments/detail.php?SECTION_ID=&ELEMENT_ID=4146 (Accessed: 27th October 2023).
2. Кузнецова ОЮ. Болевой синдром и его лечение в ОБП. [Kuznetsova OYu. Pain syndrome and its treatment in general practice (In Russ.)]. URL: [https://szgmu.ru/upload/files/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B%20%D0%BA%D0%B0%D1%84%D0%B5%D0%B4%D1%80/PAIN_RUS_12\(1\).ppt](https://szgmu.ru/upload/files/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B%20%D0%BA%D0%B0%D1%84%D0%B5%D0%B4%D1%80/PAIN_RUS_12(1).ppt) (Accessed: 27th October 2023).
3. Болевой синдром. [Pain syndrome (In Russ.)]. URL: <https://www.policlinica.ru/neurology/bolevoi-sindrom.html> (Accessed: 27th October 2023).
4. Болевой синдром. [Pain syndrome (In Russ.)]. URL: <https://mositalmed.ru/stati/bolevoi-sindrom/> (Accessed: 27th October 2023).
5. Яхно НН (ред.). Боль. Практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ; 2022. [Yakhno NN (ed.). Pain. Practical guide. Moscow: MEDpress-inform; 2022 (In Russ.)].
6. Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Rep.* 2018;3(2):e634. doi: 10.1097/PR9.0000000000000634
7. Синдром. *Википедия. Свободная энциклопедия.* [Syndrome. *Wikipedia. The Free Encyclopedia* (In Russ.)]. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC> (Accessed: 27th October 2023).
8. Корячкин ВА, Спасова АП, Хиновер ВВ, Левин ЯИ, Иванов ДО. Современная терминология хронической боли. *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2021;15(1):9-17. [Koriachkin VA, Spasova AP, Khinovker VV, Levin YI, Ivanov DO. Current terminology of chronic pain. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management.* 2021;15(1):9-17 (In Russ.)]. doi: 10.17816/1993-6508-2021-15-1-9-17
9. Акулинушкина ЕЮ, Якупова СП, Якупов ЭЗ, Абдракипов РЗ. Некоторые аспекты хронического болевого синдрома при псориатическом артрите. *Практическая медицина.* 2022;20(6):11-14. [Akulinushkina EYu, Yakupova SP, Yakupov EZ, Abdrakipov RZ. Some aspects of chronic pain in psoriatic arthritis. *Practical medicine.* 2022;20(6):11-14 (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2022-6-11-14
10. Боль. *Википедия. Свободная энциклопедия.* [Pain. *Wikipedia. The Free Encyclopedia* (In Russ.)]. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D1%8C> (Accessed: 27th October 2023).
11. Black RG. The chronic pain syndrome. *Surg Clin North Am.* 1975;55(4):999-1011. doi: 10.1016/s0039-6109(16)40697-3
12. Callis HA. The coronary artery pain syndromes. *J Natl Med Assoc.* 1941;33(4):151-152.
13. Robertson SJ. The painful shoulder syndrome. *Glasgow Med J.* 1951;32(1):16-22.
14. Long C 2nd. Myofascial pain syndromes. II. Syndromes of the head, neck and shoulder girdle. *Henry Ford Hosp Med Bull.* 1956;4(1):22-28.
15. Bodine N. An overview of myofascial pain syndrome with a focus on trigger point injection. *Nurse Pract.* 2023;48(11):18-25. doi: 10.1097/01.NPR.0000000000000110
16. Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res.* 1994;3(Suppl 1):69-76. doi: 10.1007/BF00433379
17. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
18. Turner JA, Arendt-Nielsen L. Four decades later: What's new, what's not in our understanding of pain. *Pain.* 2020;161(9):1943-1944. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001991
19. Bäckryd E. Pain assessment 3×3: A clinical reasoning framework for healthcare professionals. *Scand J Pain.* 2023;23(2):268-272. doi: 10.1515/sjpain-2023-0007
20. Barke A, Korwisi B. Making chronic pain count: empirical support for the ICD-11 classification of chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2023;36(5):589-594. doi: 10.1097/ACO.0000000000001297
21. Сороковикова ТВ, Морозов АМ, Минакова ЮЕ, Муравлянцева ММ, Пичугова АН, Рыжова ТС, и др. О проблеме болевого синдрома в клинической практике. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;3. [Sorokovikova TV, Morozov AM, Minakova YuE, Muravlyantseva MM, Pichugova AN, Ryzhova TS, et al. On the problem of pain in clinical practice. *Modern Problems of Science and Education.* 2022;3 (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31677> (Accessed: 27th October 2023).
22. Солонинина АВ, Тараскина АС, Батудаева ТИ, Жигжитжапов БВ. Экспертная оценка лекарственных препаратов, применяемых для купирования болевого синдрома. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2023;11(2):55. [Soloninina AV, Taraskina AS, Batudaeva TI, Zhigzhitzhapov BV. Expert judgement of medicines used to relieve pain syndrome. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice.* 2023;11(2):55 (In Russ.)]. doi: 10.30809/phe.2.2023.34
23. Широков ВА, Новикова АВ. О возможностях применения хондроитина сульфата в терапии болевых синдромов в неврологической практике. *Российский журнал боли.* 2022;20(1):65-70. [Shirokov VA, Novikova AV. The possibilities of using chondroitin sulphate in the pain treatment in neurological practice. *Russian Journal of Pain.* 2022;20(1):65-70 (In Russ.)]. doi: 10.17116/pain2022001165
24. Давыдов ДВ, Брижань ЛК, Юрмина НС, Грицюк АА. Влияние болевого синдрома и ограничения движений на психоэмоциональное состояние пациентов с начальными стадиями посттравматического круизартроза. *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2022;47(1):16-22. [Davydov DV, Brizhan LK, Yurmina NS, Gritsyuk AA. The effect of pain syndrome and movement restriction on the psychoemotional state of patients with the initial stages of posttraumatic crura arthritis. *Department of Traumatology and Orthopedics.* 2022;47(1):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.17238/2226-2016-2022-1-16-22
25. Синонимы к слову «боль». [Synonyms for "pain" (In Russ.)]. URL: <https://text.ru/synonym/%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D1%8C> (Accessed: 27th October 2023).
26. Sánchez-Flórez JC, Seija-Butnar D, Valero EG, Acosta CDP, Amaya S. Pain management strategies in rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2021;35(4):291-299. doi: 10.1080/15360288.2021.1973647
27. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):197-209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: Pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):197-209 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
28. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The biology of pain: Through the rheumatology lens. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(5):650-660. doi: 10.1002/art.42429
29. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(7):2360-2365. doi: 10.1093/rheumatology/keac671
30. Alciati A, Di Carlo M, Siragusanu C, Palumbo A, Masala IF, Atzeni F. Effect of biological DMARDs and JAK inhibitors in pain of chronic inflammatory arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(10):1311-1322. doi: 10.1080/14712598.2022.2130243
31. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Дубинина ТВ, Никитинская ОА по поручению редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология». Достижения ревматологии в начале

- XXI века. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):5-20. [Nasonov EL, Lila AM, Dubinina TV, Nikininskaya OA, on behalf of the editorial board of the journal Rheumatology Science and Practice. Advances in rheumatology at the beginning of the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):5-20 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-5-20
30. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423
 31. Minhas D, Murphy A, Clauw DJ. Fibromyalgia and centralized pain in the rheumatoid arthritis patient. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(3):170-174. doi: 10.1097/BOR.0000000000000929
 32. Beckers E, Hermans K, Van Tubergen A, Boonen A. Fatigue in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: A scoping review on definitions, measurement instruments, determinants, consequences and interventions. *RMD Open*. 2023;9(3):e003056. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003056
 33. Veronese N, Cooper C, Bruyère O, Al-Daghri NM, Branco J, Cavalier E, et al. Multimodal multidisciplinary management of patients with moderate to severe pain in knee osteoarthritis: A need to meet patient expectations. *Drugs*. 2022;82(13):1347-1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5
 34. Mueller B, Figueroa A, Robinson-Papp J. Structural and functional connections between the autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the immune system: A context and time dependent stress response network. *Neurol Sci*. 2022;43(2):951-960. doi: 10.1007/s10072-021-05810-1
 35. Pillozzi A, Carro C, Huang X. Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):338. doi: 10.3390/ijms22010338
 36. Rahaman O, Ganguly D. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies. *Immunology*. 2021;164(2):242-252. doi: 10.1111/imm.13378
 37. Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: A potent immune cell modulator in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2020;11:186. doi: 10.3389/fimmu.2020.00186
 38. Sklenářová M, Šíma M, Slanař O. Effects of cannabidiol in inflammation: A review of pre-clinical and clinical findings. *Prague Med Rep*. 2023;124(3):216-229. doi: 10.14712/23362936.2023.17
 39. Zouali M. Pharmacological and electroceutical targeting of the cholinergic anti-inflammatory pathway in autoimmune diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(8):1089. doi: 10.3390/ph16081089
 40. Rossetini G, Campaci F, Bialosky J, Huysmans E, Vase L, Carli-no E. The biology of placebo and nocebo effects on experimental and chronic pain: State of the art. *J Clin Med*. 2023;12(12):4113. doi: 10.3390/jcm12124113
 41. Medoff ZM, Colloca L. Placebo analgesia: Understanding the mechanisms. *Pain Manag*. 2015;5(2):89-96. doi: 10.2217/pmt.15.3
 42. Sung YK, Lee YH. Placebo and nocebo responses in randomized controlled trials of Janus kinase inhibitor monotherapy for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2022;81(5):430-437. doi: 10.1007/s00393-021-00969-6
 43. Sung YK, Lee YH. Placebo and nocebo responses in randomized controlled trials of non-tumor necrosis factor biologics and Janus kinase inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis showing insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2023;82(Suppl 1):59-67. doi: 10.1007/s00393-021-01047-7
 44. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al.; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoA1109071
 45. Altman RD, Devji T, Bhandari M, Fierlinger A, Niazi F, Christensen R. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):151-159. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.003
 46. Wen X, Luo J, Mai Y, Li Y, Cao Y, Li Z, et al. Placebo response to oral administration in osteoarthritis clinical trials and its associated factors: A model-based meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2235060. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.35060
 47. Paulus HE, Di Primeo D, Sharp JT, Genant HK, Weissman BN, Weisman MH, et al.; Long-Term Etodolac Study Investigators. Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3-year prospective study that prohibited disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2004;31(3):470-481.
 48. Berliner MN, Giesecke T, Bornhövd KD. Impact of transdermal fentanyl on quality of life in rheumatoid arthritis. *Clin J Pain*. 2007;23(6):530-534. doi: 10.1097/AJP.0b013e318074c9b1

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