



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. И. МЕЧНИКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России)

А. М. Лила

РЕВМАТОЛОГИЯ В XXI ВЕКЕ: ТРАДИЦИИ, ИННОВАЦИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Актováя речъ

Санкт-Петербург
2025



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России)

А. М. Ли́ла

РЕВМАТОЛОГИЯ В ХХІ ВЕКЕ: ТРАДИЦИИ, ИННОВАЦИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Актóвая речё

Санкт-Петербург
2025

УДК 616-002.77

ББК 57.33

Л57

Ли́ла, А. М.

Ревматология в XXI веке: традиции, инновации, перспективы.
Актовая речь / А. М. Ли́ла. — СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2025. — 40 с.

ISBN 978-5-89588-726-4

УДК 616-002.77

ББК 57.33

ISBN 978-5-89588-726-4

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздрава России, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Ревматология, предметом которой является изучение фундаментальных и клинических проблем ревматических заболеваний (РЗ), относится к числу важнейших направлений медицинской науки. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) РЗ входят в XIII класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (БКМС). Анализ значимости основных групп хронических заболеваний показывает, что именно РЗ вносят наибольший вклад в снижение работоспособности пациентов, ухудшение их общего состояния здоровья, снижение качества и продолжительности жизни. Развитие РЗ у взрослых и детей связано с нарушением функции иммунной системы (как приобретенного, так и врожденного иммунитета), хроническим воспалением, обуславливающим практически все клинические проявления — артрит с деструкцией суставов, энтезиты, миопатию, поражение сердца, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы, глаз и др. При этом расходы на здравоохранение в мире, связанные с РЗ, продолжают расти, несмотря на разработку современной научно-обоснованной стратегии их лечения, включая использование высокотехнологичных методов с применением генно-инженерных биологических препаратов, в том числе биспецифических антител, CAR-T-терапии и др.

Ревматические заболевания встречаются у людей всех возрастных групп, но многие из них имеют четкую тенденцию к значительному накоплению по мере увеличения возраста

пациентов. В России ежегодно впервые диагностируется до 700 тыс. новых случаев воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и системных заболеваний соединительной ткани. По данным крупного эпидемиологического исследования с участием более 76 тысяч человек в 18 регионах Российской Федерации, проведенного под руководством НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, выявлено существенное занижение (в 2,5–5 раз) статистических показателей распространенности РЗ среди взрослого населения, регистрируемых на основании обращаемости пациентов в лечебно-профилактические учреждения. Анализ заболеваемости в федеральных округах РФ показал, что имеется ряд территорий, в которых уровень заболеваемости РЗ значительно отличается от среднероссийских показателей. Это не в последнюю очередь связано с низким уровнем обращаемости за медицинской помощью, во многом обусловленным значительной удаленностью территорий от специализированных центров, а также недостаточным уровнем подготовки врачей первичного звена по проблемам ревматологии, которые неизбежно приводят к серьезным дефектам диагностики и регистрации этой патологии.

Особое внимание специалистов привлекают иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания (ИВРЗ), которые относятся к числу наиболее тяжелых болезней человека у взрослых и детей. К ним относятся ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилоартриты, а также системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), болезнь Шегрена, системные васкулиты и др. Большое значение ИВРЗ для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью их ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Теоретическим основанием для объединения этих заболеваний в один класс является превалирование поражения костно-мышечной системы в клинической картине, наличие общих иммуногенети-

ческих факторов предрасположенности и патогенетических механизмов, связанных с нарушениями в системе иммунитета.

Ревматические заболевания можно рассматривать также как фактор риска тяжелых хронических заболеваний, следствием которых являются сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы других крупных сосудов), острая и хроническая почечная недостаточность, переломы костей скелета, легочная недостаточность, депрессия и др.

С учетом перечисленных обстоятельств ревматология в последние десятилетия стала одной из наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей. Это связано как с тенденцией к росту количества аутоиммунных заболеваний в популяции в целом, так и с большими достижениями в области производства новых лекарственных препаратов таргетного действия (ГИБП, ингибиторов внутриклеточных сигнальных каскадов воспаления, биспецифических антител и др.). Так, например, для лечения тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (COVID-19), начиная уже с первой волны пандемии, стали с успехом использоваться глюкокортикоиды и антицитокиновые препараты из арсенала базисных противоревматических лекарственных средств, изначально разработанные для лечения ревматоидного артрита (ингибиторы интерлейкина-6 и блокаторы янус-киназ).

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

История развития ревматологии в нашей стране неразрывно связана с Научно-исследовательским институтом ревматологии имени В.А. Насоновой (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), который на сегодняшний день является уникальной медицинской организацией в Российской Федерации, где сотрудники научных и клинических подразделений проводят научные исследования, разрабатывают стратегии лечения и профилактики иммуновоспалительных РЗ у взрослых и детей, внедряют инновационные методы их ранней диагностики и прогнозирования исходов. НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой является крупным образовательным центром, в котором реализуются программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре и аспирантуре, а также повышения квалификации для ревматологов, педиатров и ортопедов-травматологов. Кроме того, директор Института, являясь главным внештатным специалистом-ревматологом Министерства здравоохранения РФ, осуществляет научно-методическое руководство ревматологической службой Российской Федерации.

Интересна история создания нашего учреждения. Институт ревматизма АМН СССР был создан 8 марта 1958 г. (выходным этот день стал только в 1966 г.) по инициативе академика АМН СССР Анатолия Иннокентьевича Нестерова, ставшего его первым директором. В середине XX века во всем мире, включая нашу страну, бушевал ревматизм. По образному выражению А.И. Нестерова, «ревматизм не принадлежит к числу тех

заболеваний, которые проносятся ураганом эпидемий... не поражает воображение статистикой смертельных катастроф...». Однако недооценка опасности этого заболевания и его тяжелейших последствий для здоровья людей приводила к потере большого числа жизней, включая детские, из-за формирования тяжелых пороков сердца.

Новый научно-исследовательский институт было решено разместить в здании-памятнике архитектуры по адресу: г. Москва, улица Петровка, дом 25. Главным доводом в пользу его создания была необходимость реализации в нашей стране новой стратегии профилактики ревматизма пенициллином пролонгированного действия (бициллином).



Анатолий Иннокентьевич Нестеров,
академик АМН СССР, Герой Социалистического Труда

Известно, что А.И. Нестеров, будучи в научной командировке в Бельгии, во время посещения одного из госпиталей обратил внимание на достаточно редкую госпитализацию пациентов с ревматизмом, заболеваемость которым в СССР у лиц молодого возраста в те годы была особенно высокой. Сотрудники госпиталя объяснили резкое снижение заболеваемости ревматизмом широким применением пролонгированного пенициллина (бициллина) для лечения стрептококковых ангин.

Борьба с ревматизмом стала одной из главных задач Института в тот период, которая решалась комплексно с изучением клинических и научных проблем, основными из которых были исследования иммуно- и морфогенеза ревматизма, нарушений реактивности при инфект-артрите и больших коллагенозах, разработка клинико-лабораторных критериев диагностики и активности ревматизма, методов комплексной терапии и реабилитации пациентов, а также научно-организационные основы профилактики заболевания.

Вместе с тем, планируя организацию Института, призванного возглавить борьбу с ревматизмом, академик А.И. Нестеров изначально заложил в его структуру возможности изучения и других ревматических заболеваний. Так, уже в 1961 г. было выделено несколько ревматологических коек в терапевтическом отделении Городской клинической больницы № 13 г. Москвы, где сотрудником Института Вадимом Петровичем Павловым было организовано первое в нашей стране ревмоортопедическое отделение. Профессор В.П. Павлов заслуженно является основоположником отечественной ревмоортопедии.

Также в 1969 г. в Институте была создана научная лаборатория эпидемиологии ревматических болезней, которую возглавила Лидия Ивановна Беневоленская, научные интересы которой были посвящены разработке клинико-эпидемиологических основ бициллино-аспириновой профилактики рецидивов ревматизма у детей. В последующем под ее руководством в 1970–80-х годах в СССР было проведено уникальное

и единственное до настоящего времени эпидемиологическое исследование по оценке распространенности и факторов риска развития пяти ревматических болезней — ревматизма, ревматоидного артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилоартрита и подагры. Это исследование было многоцентровым, охватывало шесть разных климатогеографических регионов СССР и проводилось методом подворных обходов.

Академик А.И. Нестеров сложил полномочия директора НИИ ревматизма в 1970 г. и предложил в качестве преемника Валентину Александровну Насонову, которая уже работала в Институте в должности заведующей отделом пограничных форм. Начиная свою деятельность в качестве директора



Валентина Александровна Насонова,
академик РАМН

Института, В.А. Насонова была инициатором существенного расширения научно-исследовательской тематики по специальности ревматология с изучением не только патогенеза ревматизма, но и других ревматических болезней.

С этой целью были объединены усилия научных сотрудников и клиницистов для исследования основных патогенетических процессов при аутоиммунных заболеваниях, клинических особенностей течения и определения активности ИВРЗ, была сформулирована и стала реализовываться программа изучения эффективности и безопасности антиревматической терапии с одновременной апробацией новых лекарственных препаратов, схем и методов лечения и ряд других.

В.А. Насонова в 1967 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Варианты клинического течения и критерии диагностики системной красной волчанки», в которой впервые были представлены основные критерии диагноза системной красной волчанки (СКВ) с выделением «больших» и «малых» признаков болезни, а также сформулировано определение вероятной СКВ. Во многом опережая время, В.А. Насонова предложила собственную классификацию течения и степеней активности СКВ, которая не потеряла своей значимости и в наши дни. Следует особо подчеркнуть, что в 1950–60-е годы как в мире, так и в нашей стране эта патология была крайне актуальной, что демонстрирует следующий факт: почти все впервые поступавшие в то время в Институт пациенты с этим диагнозом довольно быстро погибали. Однако затем были разработаны основные принципы лечения СКВ, основанные на комбинированном применении пульс-терапии глюкокортикоидами, циклофосфана и экстракорпоральных методов очищения крови (так называемая «синхронная программная интенсивная терапия»).

В настоящее время, когда появилась возможность использования инновационной генно-инженерной биологической терапии, CAR T-клеточной терапии, можно сказать, что системная красная волчанка превратилась в хроническое кон-

тролируемое заболевание с практически неопределенно высокой продолжительностью жизни и сохранением работоспособности пациентов.

Среди основных направлений научных исследований Института в 1970–80-е годы было также изучение инфекционных, генетических факторов, иммунных аспектов патогенеза болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, разработка новых методов ранней диагностики и лечения ревматоидного артрита, системных васкулитов, склеродермии, подагры, остеоартрита и др.

В 1977 г. в Институте на базе лаборатории клинической фармакологии, руководителем которой являлся профессор Яков Александрович Сигидин, был создан Всесоюзный центр по апробации и изучению новых противоревматических препаратов.

Молодых сотрудников и аспирантов Института вдохновляло пионерское для того времени использование в клинических исследованиях двойного слепого метода и стремление к применению общепризнанных международных подходов для объективизации результатов лечения пациентов с различными ревматическими заболеваниями. В дальнейшем в лаборатории было проведено большое количество исследований лекарственных средств, сначала преимущественно нестероидных противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов, глюкокортикоидов, а с 2000-х годов — генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов янускиназ.

Как уже отмечалось, Институту в тот период было поручено осуществление научно-методического руководства широкой сетью кардиоревматологических учреждений в нашей стране — к концу 1970-х годов насчитывалось более 3800 кардиоревматологических кабинетов для взрослых и детей, 124 центров и 9 диспансеров.

Приказом Министерства здравоохранения СССР № 890 от 28 августа 1979 г. «О дальнейшем совершенствовании ревма-

тологической помощи населению» были закреплены положения о ревматологическом кабинете поликлиники, ревматологическом отделении стационара и ревматологическом центре. В приказе констатировалось, что опыт, накопленный при изучении ревматизма, следует применить и для организации эффективной борьбы с другими ревматическими болезнями, в первую очередь, с заболеваниями суставов, характеризующимися прогрессирующим течением, поражающими лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящими к утрате трудоспособности.

Институту ревматологии АМН СССР было поручено обеспечить разработку программы научно-исследовательских работ в области ревматологии на последующие годы, обратив внимание на изучение вопросов эпидемиологии, профилактики, раннего выявления, лечения и реабилитации больных с заболеваниями суставов. Вместе с тем ставилась задача совместной разработки вопросов хирургического лечения и реабилитации больных с поражением суставов с научно-исследовательскими институтами травматологии и ортопедии и курортологии и физиотерапии. Приказом также предусматривалось создание первых специализированных кафедр ревматологии в Москве и Ленинграде на базе Институты усовершенствования врачей. По сути, этим приказом закреплялось разделение кардиологической и ревматологической служб с учетом сложности решаемых ими задач.

Огромная научная и организационная работа, проводимая академиком В.А. Насоновой, была высоко оценена как в нашей стране, так и за рубежом. Так, в 1979 г. она была избрана президентом Европейской антиревматической лиги (EULAR), являлась Почетным членом национальных ревматологических обществ многих стран, в том числе США, Германии, Великобритании, Финляндии, Японии и др. Благодаря ее международному авторитету в 1983 г. в Москве с большим успехом был проведен X Европейский конгресс ревматологов, который явился очень значимым событием как для научных

сотрудников, ревматологов, так и для врачей других специальностей.

В 2001 г. НИИ ревматологии возглавил академик Евгений Львович Насонов. Он сохранил основные направления деятельности Института и стал продолжателем традиций, что совпало с периодом поистине революционных научных достижений и открытий в мировой ревматологии и иммунологии.

Так, доказательства роли воспалительных механизмов в развитии атеросклероза с участием цитокинов и других медиаторов воспаления, играющих основополагающую роль в патогенезе ИВРЗ, явились стимулом к изучению кардиоваскулярной патологии, механизмов развития раннего атеросклероза при ревматоидном артрите и СКВ.



Евгений Львович Насонов,
академик РАН

По инициативе Е.Л. Насонова была разработана отраслевая программа «РАДИКАЛ», направленная на изучение клинико-диагностических особенностей, исходов и принципов активного лечения ревматоидного артрита на самых ранних его стадиях в «окне возможности», когда инициация патогенетической терапии дает максимально положительный эффект. В тот период в научных лабораториях и отделениях Института стали проводиться фундаментальные исследования по изучению роли ангиогенеза при системном склерозе, клинического значения антител к нуклеосомам и белкам теплового шока при СКВ, количественного и качественного состава внеклеточной ДНК и ее значения в индукции аутоиммунных и иммуновоспалительных реакций, разрабатывались методология и показания к проведению экстракорпоральной гемокоррекции в рамках интенсификации терапии ИВРЗ и др.

Академик Е.Л. Насонов в качестве президента Ассоциации ревматологов России постоянно уделял внимание вопросам создания современных стандартов диагностики и лечения ИВРЗ, представленных в виде серии клинических рекомендаций, которые стали настольной книгой как для молодых специалистов-ревматологов, так и для опытных клиницистов.

Одним из важнейших направлений деятельности научного коллектива Института было активное сотрудничество с зарубежными коллегами из многих стран мира, которое заключалось в участии в выполнении целой серии совместных международных многоцентровых программ, в работе международных конгрессов, научно-практических конференций и симпозиумов с устными и постерными докладами сотрудников Института.

С 2000-х годов в нашей стране начали активно проводиться клинические исследования принципиально новых высокотехнологичных генно-инженерных биологических препаратов, прежде всего ингибиторов фактора некроза опухоли- α

и анти-В-клеточных агентов. При непосредственном участии Е.Л. Насонова сначала в Институте, а затем и в субъектах Российской Федерации стали создаваться центры генно-инженерной биологической терапии.

Второй такой центр для пациентов с ревматическими заболеваниями под руководством Вадима Ивановича Мазурова был открыт в Санкт-Петербурге — городе, научная школа в котором также является «точкой роста» развития ревматологии в нашей стране. Заслуга в этом, безусловно, принадлежит академику В.И. Мазурову, который на протяжении многих лет возглавляет ревматологическую службу Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа. Мне особенно приятно об этом говорить, так как я являюсь учеником мэтра и многим ему обязан.



Вадим Иванович Мазуров,
академик РАН

Так, в 2004 г. по инициативе Вадима Ивановича на базе Северо-Западного медицинского центра был создан ревматологический центр, в 2005 г. в Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования был организован центр антицитокиновой терапии, а в 2019 г. в структуре Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова был создан Научно-исследовательский институт ревматологии, директором которого он является в настоящее время.

Под руководством академика В.И. Мазурова были созданы и активно функционируют регистры больных, страдающих социально-значимыми ревматическими заболеваниями: подагрическим артритом/гиперурикемией, спондилоартритами, пациентов, получающих генно-инженерную биологическую и таргетную терапию ИВРЗ и др.

Научные интересы В.И. Мазурова всегда были созвучны актуальным запросам ревматологии: изучение иммунопатологических процессов при ревматических заболеваниях и коморбидных состояниях, особенностей течения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и миокардитов при системных аутоиммунных заболеваниях, разработка методов диагностики, лечения и профилактики ИВРЗ, оценка морфофункциональных нарушений при поражении почек, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, разработка подходов к трансплантации стволовых клеток костного мозга у больных системной склеродермией и др.

Он представил оригинальную концепцию нарушения цитокиновой регуляции при ревматических и лимфопролиферативных заболеваниях, показав определенные патогенетические особенности иммунного воспаления, связанные с дисрегуляцией провоспалительных цитокинов, была доказана диагностическая значимость ряда аутоантител, хемокинов и их рецепторов на ранних стадиях ревматоидного артрита, установлены клинко-иммунологические взаимосвязи и особенности поражения различных органов и си-

стем при системных некротизирующих васкулитах и др. Для оценки прогрессирования остеодеструкции была определена роль различных методов визуализации суставов, артроскопии с биопсией и гистологическим исследованием синовиальной оболочки и хряща.

Еще одной заслугой академика В.И. Мазурова является инициация проведения с 2000 года ежегодных научно-практических конференций «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге», которые в течение уже 25 лет являются определенным смотрам достижений ревматологии нашей страны.

Такая кооперация усилий ведущих ревматологов страны и возглавляемых ими коллективов является одной из составляющих успешности ревматологической службы в нашей стране. Решение сложных задач возможно только при четком структурировании процессов, наличии современной фундаментальной научной базы, а также готовности постоянно учиться, получать новые знания и внедрять инновации в клиническую деятельность.

В одном из своих многочисленных интервью Е.Л. Насонов сказал: *«В этом столетии в ревматологии произошли колоссальные изменения. Наверное, такой резкий прогресс неслучаен. И самое важное — наши ревматологи оказались готовы к этому прорыву. Это очень большое достижение, и оно зависит не от уровня финансирования, а в большей степени от понимания того, что медицина в XXI веке становится еще большим искусством, чем это было во времена Гиппократы или в XIX веке, когда мы говорим о С.П. Боткине и Н.И. Пирогове. Необходимо понимать и то, что новые уникальнейшие методы молекулярной биологии и биотехнологии, различные варианты усовершенствования компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии не должны затмевать роль врача как личности. Может быть, мы потому и оказались на передовых рубежах, что, с одной стороны, сохранили наши медицинские традиции, нашу школу, а с другой — были готовы воспринять инновации».*

В июле 2017 г. был назначен, а в последующем избран директором НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой член-корреспондент РАН Александр Михайлович Ли́ла. Под его руководством коллективом Института разрабатываются научные темы, посвященные изучению молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, иммунологических и клинических факторов прогнозирования лечения и исходов аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний у детей и взрослых.



Александр Михайлович Ли́ла,
член-корреспондент РАН

Фундаментальные исследования на ближайшие годы сформулированы таким образом, чтобы, используя имеющийся научный и клинический потенциал, добиться максимальных результатов по самым актуальным вопросам, стоящим перед медицинской наукой и практикой в области ревматологии. Они включают:

- изучение иммунопатологических механизмов и подходов к терапии системных ревматических заболеваний;
- фенотипирование аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей;
- разработку программы ранней диагностики и дифференцированного выбора терапии редких (орфанных) аутовоспалительных заболеваний у детей и взрослых;
- персонализацию лечения ревматоидного артрита, направленного на поддержание стойкой ремиссии, с учетом клинических и молекулярно-биологических предикторов ответа на базисную терапию;
- изучение эволюции аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического исследования молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинικο-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и применения таргетной инновационной терапии;
- разработка персонифицированной программы предупреждения развития ревматологической и ортопедической патологии после травм и хирургических операций, основанной на анализе генетических и молекулярно-генетических предикторов и использовании клеточных и интервенционных методов терапии.

ИННОВАЦИИ

Одной из центральных нозологических форм в ревматологии является ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся деструктивным поражением суставов, системной воспалительной активностью и висцеральными проявлениями. При отсутствии адекватной терапии заболевание неуклонно прогрессирует, приводит к нарушению физической функции, снижению качества жизни и инвалидизации пациентов. В этой связи крайне важно диагностировать заболевание на ранней стадии и сразу же назначить патогенетическую терапию, основной целью которой является достижение ремиссии или низкой степени активности РА. Сформулированная в 2010 г. стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T), основанная на принципе совместного принятия решений пациентом и ревматологом, при ее адекватной реализации способствует значимому улучшению прогноза при РА и является важной частью рекомендаций по его лечению.

Для изучения РА с конца 1990-х годов в Институте была создана лаборатория прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний, на базе которой проводились фундаментальные исследования недифференцированного и раннего РА (регистры РАДИКАЛ, ОРЕЛ, РЕМАРКА и др.) с исследованием его фенотипов, предикторов прогрессирования, методов ранней диагностики и патогенетической терапии. В частности, выполнялись работы по изучению цитокинового и хемокинового статуса у больных РА, нарушений иммунной регуляции

(роль CD4+CD25+FOXP3+Трег в индукции и прогрессировании заболевания), генетических особенностей (связь образования антител к цитруллинированным пептидам с носительством «общего» (shared) эпитопа) и др. Также в рамках этих программ проводились многочисленные международные двойные слепые клинические исследования инновационных лекарственных препаратов для лечения РА, в том числе ингибиторов ФНО- α , интерлейкина-1 и интерлейкина-6, ингибиторов ко-стимуляции Т-лимфоцитов, анти-В-клеточных препаратов, ингибиторов янус-киназ и др.

В настоящее время одной из актуальных проблем изучения РА является так называемый фенотип «трудно поддающегося лечению» РА (Difficult-to-Treat, D2T), когда, несмотря на терапию, проводимую в соответствии с текущими рекомендациями, у части пациентов не удается достичь ремиссии или низкой активности РА. При этом больные с D2T РА представляют достаточно неоднородную группу: это пациенты, лечение которых не соответствует принципам T2T либо из-за недостаточной активности врача, либо из-за низкого комплайенса пациента, либо из-за своевременно не распознанных других причин боли (например, полинейропатия, фибромиалгия и др.). Отдельную подгруппу составляют больные с «истинно» рефрактерным РА.

Для решения этой проблемы в настоящее время изучаются генетические, иммунологические и клинические предикторы недостаточной эффективности ГИБП и ингибиторов янус-киназ, уточняются показания к «переключению» терапии с выбором наиболее эффективного препарата, формируется методология постоянного контроля над состоянием больных, в том числе с использованием телемедицинских технологий. Одним из направлений научного поиска Института стала разработка технологий с использованием искусственного интеллекта, в частности, рентгенологической диагностики («компьютерное зрение») и систем помощи врачу в принятии решений

при оценке клинических и лабораторных данных у пациентов с ИВРЗ, а также прогнозировании эффективности генно-инженерной биологической терапии.

В последнее десятилетие внимание ведущих ревматологов в мире привлечено к проблеме лечения псориатического артрита (ПсА), имеющего гетерогенную природу, клинически проявляющегося поражением костно-суставного аппарата с развитием артрита, энтезита, дактилита, псориаза кожи и ногтей, нередко в сочетании с поражением позвоночника (спондилит) и внесуставными проявлениями в виде воспалительного заболевания кишечника и увеита. Характерным для ПсА является частое развитие коморбидных состояний, главным образом, метаболического синдрома, заболеваний сердечно-сосудистой системы, остеопороза, фибромиалгии, депрессии, онкологических заболеваний. При этом наличие коморбидности оказывает значимое влияние на активность основного заболевания, качество жизни и функциональный статус пациентов, а также снижает шансы на достижение ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ). В частности, даже применение большого арсенала современных ГИБП далеко не всегда позволяет достичь ремиссии при ПсА, что требует коррекции терапии посредством выбора нового препарата с аналогичным механизмом действия либо путем перехода на применение препарата с другим механизмом действия.

Это послужило причиной разработки концепции и новой терминологии — «Трудно поддающего лечению» ПсА — D2T ПсА (Difficult-to-Treat Psoriatic Arthritis, D2T-PsA) и «Сложного для ведения» ПсА — C2M ПсА (Complex-to-Manage — Psoriatic Arthritis, C2M-PsA). Основное различие между терминами заключается в том, что в первом случае речь идет об истинной (биологической) резистентности к терапии, а во втором — о резистентности, связанной с иными причинами (коморбидность, боль, коморбидные состояния, немедицинские причины и др.). В целом, данные определения были заимствованы от формулировок при изучении уже упоминавшегося ревматоидного артрита.

Вместе с тем следует отметить, что на сегодняшний день среди исследователей нет единой точки зрения по такому ключевому вопросу, как количество препаратов, которые должны оказаться неэффективными, чтобы ПсА был классифицирован как D2T. Количество таких ЛС в разных источниках варьирует от минимум одного традиционного синтетического базисного противовоспалительного препарата (метотрексат) до одного или нескольких ГИБП и таргетных препаратов (ингибиторы янус-киназ) с различным механизмом действия. На решении этой проблемы в настоящее время сосредоточены усилия научных сотрудников лаборатории псориатического артрита.

Еще одним направлением научных исследований является совершенствование диагностики и фармакотерапии заболеваний из группы спондилоартритов, в том числе аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением позвоночника, которые характеризуются прогрессирующим течением с быстрым развитием функциональных ограничений и инвалидизацией пациентов. Впервые в крупном российском исследовании, выполненном сотрудниками научных лабораторий, было продемонстрировано, что аксиальный псориатический артрит (аксПсА) и аксиальный спондилоартрит (аксСпА) при сопоставимой длительности болезни характеризуются существенными различиями как по клинико-визуализационным данным, так и по функциональному статусу. Полученные результаты подтверждают выдвинутую концепцию СпА как группу самостоятельных заболеваний с перекрестной клинической симптоматикой и генетическими маркерами, но с различными иммунопатогенетическими механизмами, что определяет разные подходы к таргетной терапии.

Было показано, что наличие хронической боли в позвоночнике у больных ПсА и носительство HLA-B27-антигена не всегда являются надежным критерием диагностики аксПсА — ключевым диагностическим методом является визуализация ак-

сиального скелета, в первую очередь, данные рентгенографии и МРТ. Выявленные различия в генетическом HLA-профиле больных аксПсА и аксСпА позволяют лучше стратифицировать пациентов для выбора оптимального варианта лечения. Также был разработан метод прогнозирования достижения минимальной активности болезни у пациентов с псориатическим артритом через 6 месяцев терапии на основании комплексной оценки уровня С-реактивного белка, числа энтезисов по индексу LEI, наличия сопутствующей артериальной гипертензии, площади поражения кожи псориазом и индекса массы тела.

Как уже было отмечено, ИВРЗ — это гетерогенная с клинико-патогенетической точки зрения группа системных хронических болезней человека, общий механизм развития которых связан с нарушением иммунологической толерантности к собственным тканям (аутоантигенам), характеризующимся хроническим воспалением и прогрессирующим необратимым нарушением функции внутренних органов. Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза СКВ, синдрома Шегрена, идиопатических воспалительных миопатий, системной склеродермии (ССД) и других, особое внимание привлекают нарушения регуляции синтеза интерферонов (ИФН) типа I, которые включают большую группу цитокинов, с одной стороны, подавляющих репликацию вирусов и координирующих врожденный и приобретенный антиинфекционный иммунный ответы, а с другой — участвующих в развитии аутоиммунитета и аутовоспаления. В контексте молекулярной характеристики гиперпродукции ИФН типа I при заболеваниях человека этот параметр получил название «ИФН типа I генный автограф» (Type I IFN gene signature — IFNGS).

Было выполнено исследование профиля интерферон-стимулированных генов и их роли в патогенезе системной красной волчанки. Интерфероновый «автограф» (экспрессия трех интерферон-стимулированных генов) определен как

маркер отдельного фенотипа СКВ — это пациенты молодого возраста с преобладанием кожных, гематологических (лейкопения и лимфопения) и иммунологических (высокий титр АНФ и анти-дсДНК) нарушений, при этом у больных с их отсутствием чаще встречались традиционные факторы риска кардиоваскулярных осложнений (артериальная гипертензия и дислипидемия) (рисунок).

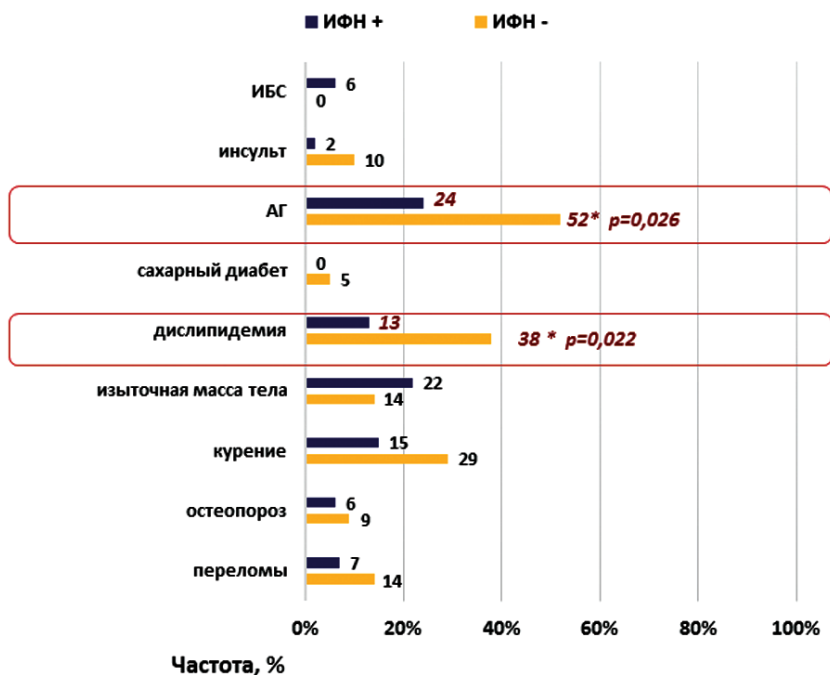


Рисунок. Частота отдельных коморбидных состояний у пациентов с системной красной волчанкой в зависимости от интерферонового «автографа» (n=76).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИФН — интерферон

Изучение профиля различных биомаркеров на модели системной склеродермии (ССД) позволило выделить некоторые из них как перспективные в плане предикторов тяжелого течения болезни. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что более высокие уровни моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и сурфактантного протеина-A (Sp-A) отражают активность и тяжесть заболевания в целом, а также степень интерстициального поражения легких, а высокие уровни сосудистого эндотелиального фактора роста A (VEGFA) и трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) ассоциируются с развитием тяжелой дигитальной ишемии.

Отдельной междисциплинарной проблемой является остеоартрит (ОА). Он становится всё более серьезной проблемой общественного здоровья, определяющей тяжелые страдания, потерю трудоспособности и снижение качества жизни миллионов жителей Земли. Согласно данным Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) — самого масштабного эпидемиологического исследования в мире, опубликованного в мае 2025 г., в котором представлена всесторонняя оценка заболеваемости, распространенности и факторов риска ОА, в 2021 г. заболевание затронуло уже 7,7% мирового населения, что составляет 607 млн человек. Полученные данные свидетельствуют о неуклонном росте распространенности ОА, отчасти из-за социально-демографических изменений, с увеличением числа пожилых людей и лиц с ожирением и метаболическими нарушениями.

К 2050 г. прогнозируется дальнейшее значительное увеличение случаев ОА любой локализации, в том числе почти 50% рост распространенности ОА суставов кистей. Вместе с тем имеющиеся в настоящее время препараты для лечения ОА зачастую не позволяют в достаточной мере контролировать симптомы заболевания и сдерживать его прогрессирование. В данной связи изучение фено- и эндотипов этого крайне гетерогенного заболевания, а также разработка новых и усовершенствование уже существующих методов терапии ОА

относится к числу основных задач, стоящих перед медицинской наукой. Были выделены основные предикторы рентгенологического прогрессирования различных фенотипов ОА. При метаболическом фенотипе это развитие остеоита в латеральном отделе большеберцовой кости, постоянная боль в коленном суставе, наличие гиперхолестеринемии и неалкогольной жировой болезни печени.

При остеопоротическом фенотипе значимыми факторами оказались ожирение, наличие контрактуры коленного сустава и повышение уровня хрящевого олигомерного матричного белка (COMP). Боли в коленном суставе, повышенный уровень глюкозы, высокие показатели СРБ и лептина ассоциировались с прогрессированием заболевания при воспалительном фенотипе ОА. С учетом полученных данных были разработаны алгоритмы терапии различных фенотипов ОА, но одним из важных этапов лечения, направленных на снижение риска развития тяжелого ОА, является эффективный контроль коморбидной патологии.

Также были получены интересные данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с ОА и сопутствующей как асимптоматической гиперурикемией, так и подагрой определяющую роль в генезе поражения костно-хрящевых суставных структур играет локальное формирование депозитов кристаллов моноурата натрия, а не повышение уровня мочевой кислоты.

В разделе педиатрической ревматологии актуальной научной темой является ранняя диагностика и разработка эффективных методов лечения аутовоспалительных (орфанных) заболеваний и системных артритов. Изучение когорты больных с CAPS показало, что для пациентов с CINCA/NOMID характерны более тяжелое течение и худший прогноз, что требует раннего назначения ингибиторов ИЛ-1 в качестве препаратов первой линии. Согласно разработанному алгоритму, при тяжелых формах CAPS (CINCA/NOMID) с вовлечением ЦНС или других жизненно важных органов, предпочтение отдается препарату анакинра из-за его способности проникать

через гематоэнцефалический барьер. В дальнейшем возможно назначение пролонгированного ингибитора ИЛ-1 канакинумаба.

Совершенствование молекулярно-генетической диагностики аутовоспалительных, в том числе недифференцированных состояний и редких генетических заболеваний создает условия для своевременного назначения эффективной терапии и предупреждения инвалидизирующих последствий. С другой стороны, генетические заболевания, сопровождающиеся ревматологическими симптомами, могут служить в качестве своеобразной клинической модели отдельных патологических проявлений РЗ и закономерностей их течения.

Приоритетные для мировой науки и клинической практики результаты в изучении генетических заболеваний, сопровождающихся гетеротопической оссификацией (в частности, ФОП — фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая), с выявлением особых фенотипов и уникальным разработанным нами опытом комбинированной терапии ингибитором янус-киназ тофацитинибом в сочетании с паловаротеном позволяют рассчитывать не только на улучшение прогноза этого инвалидизирующего заболевания («второй скелет»), но и способствовать лучшему пониманию процессов неконтролируемого остеогенеза в целом. Разработанная и внедренная в клиническую практику методика низкодозовой компьютерной томографии в режиме «всё тело» открывает новые визуализирующие возможности для ранней диагностики и эффективного контроля над прогрессированием ФОП.

При анализе долгосрочных результатов применения ГИБП и ингибиторов янус-киназ у пациентов детского возраста с различными формами ИВРЗ установлена тенденция к более агрессивному характеру течения заболеваний в последние 2–3 года, что может объясняться неблагоприятными последствиями пандемии новой коронавирусной инфекции. Важным аспектом рациональной фармакотерапии у детей является тщательный мониторинг эффективности и безопасности применения

таргетных противовоспалительных препаратов, учитывающих факторы риска развития *de novo* внескелетных «парадоксальных» состояний (увеита, псориаза, воспалительного заболевания кишечника), которые могут манифестировать независимо от купирования воспалительных изменений суставов. Накопленный негативный опыт утраты терапевтического эффекта и/или нежелательных явлений после множественных переключений на биосимиляры или дженерики по немедицинским причинам требует разработки организационных мер по ограничению применения у пациентов детского возраста лекарственных препаратов, не прошедших в полной мере процедуру клинических исследований.

Одной из важных задач, решаемых сотрудниками Института, является поиск путей максимального улучшения качества жизни больных с ИБРЗ. Это, прежде всего, связано с возможностями эффективного контроля «параметров, оцениваемых самим пациентом» (PRO) — хронической боли, общего самочувствия, утомляемости, нарушений сна и психоэмоциональных нарушений. Резидуальные симптомы, которые могут сохраняться у ревматологических больных даже при использовании инновационных препаратов, во многом определяют «ответ» на патогенетическую терапию, в том числе и формирование проблемы D2T.

С целью изучения этих вопросов в Институте была создана лаборатория патофизиологии боли и полиморфизма ревматических заболеваний. Ее сотрудники развивают концепцию, согласно которой боль представляет собой интегральное проявление ревматической патологии, формирующееся вследствие как периферических (активация и сенсибилизация ноцицепторов под влиянием иммунного воспаления, некробиотических и дегенеративных процессов), так и центральных механизмов (центральная сенсибилизация, депрессия, тревога, катастрофизация).

Подтверждением роли центральных механизмов в развитии боли при РА стали результаты исследования, в котором оце-

нивался эффект ингибитора ФНО- α и блокатора янус-киназ на активность центров мозга по данным функциональной МРТ. Согласно полученным результатам, мультимодальная концепция обезболивания предполагает комплексное применение противовоспалительных и антиноцицептивных препаратов с целью коррекции дисфункциональных нарушений.

Также была выполнена серия работ, продемонстрировавших значение оценки динамики боли как предиктора эффективности ингибитора янус-киназ тофацитиниба, а также степень центральной сенситизации и уровень контроля PRO для прогнозирования ответа на ГИБП, в том числе при переключении препаратов. Активно изучаются особенности хронической боли, связанной с патологией околоуставных мягких тканей, проблема боли в ортопедической практике (послеоперационная, посттравматическая боль, ранние стадии посттравматического остеоартрита и др.), возможности локальной инъекционной терапии с использованием препаратов гиалуроновой кислоты, экзосом, обогащенной тромбоцитами плазмы крови (PRP-терапия), радиочастотной денервации и др.

В случае развития необратимых изменений в суставах пациентам с ИВРЗ требуется оказание ортопедической помощи. В настоящее время Институт является ведущим медицинским центром России, где разрабатываются и апробируются различные виды оперативных вмешательств (эндопротезирование крупных и мелких суставов, корригирующие операции на кистях и стопах при тяжелых деформациях, артроскопическая синовэктомия и др.) с персонализацией для пациентов с тяжелым деструктивным ревматоидным артритом, болезнью Бехтерева, системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом и др. в плане как хирургической тактики, так и фармакологического пособия с учетом воспалительной активности заболевания, глубины иммуносупрессии, нарушений гемостаза и т.д.

Высокое качество научной и клинической работы, организационных мероприятий сегодня невозможно без современной технической и информационной базы. Последние годы в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой разрабатываются и активно внедряются информационные технологии согласно программе цифровой трансформации Минобрнауки России, которая является одной из национальных целей развития страны.

В качестве нового инновационного продукта используется медицинская информационная система «Интерин», которая позволяет объединить воедино все основные процессы, осуществляемые в Институте — научные, клинические, образовательные, финансово-экономические и управленческие. Тестируются программы поддержки принятия врачебных решений при лечении пациентов с ревматоидным артритом, в том числе с применением биологических агентов, совместно с ведущими научными и образовательными организациями страны продолжается работа по разработке и внедрению «компьютерного зрения» в распознавание дефектов хрящевой и костной тканей при ревматических заболеваниях и ряд других.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Современное состояние ревматологии как научной и клинической специальности характеризуется очень быстрой динамикой информационного пространства — практически каждый год появляются новые данные о патогенезе различных ИВРЗ, а также специальная терминология для новых дефиниций и направлений — «инфламмалогия», «интерфероновый автограф», «цитокиновые хабы», «тераностика», «репозиционирование лекарств» и др. Одной из актуальных проблем является ранняя диагностика ревматических заболеваний. Для ее решения продолжают исследования новых биомаркеров с применением омиксных технологий, методов визуализации с элементами искусственного интеллекта («компьютерное зрение») и др. Также актуальным вопросом остается разработка и внедрение в клиническую практику инновационных лекарственных препаратов, в том числе для лечения «трудно поддающихся лечению» (D2T) вариантов ИВРЗ.

Как уже было отмечено, современные режимы патогенетической терапии большинства ИВРЗ, несмотря на определенные успехи, в целом характеризуются ограниченной эффективностью. Они во многом базируются на принципе «терапевтической пирамиды», впервые предложенном для лечения ревматоидного артрита. Титрование дозы базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), переход при их недостаточной эффективности к лекарственным средствам с альтернативными механизмами действия, использование при резистентных формах различных ГИБП или лекарственных комбинаций, при условии регулярного монитори-

вания количественных показателей активности патологии и переносимости терапии (стратегия Treat-to-Target, T2T), в большинстве случаев обеспечивают контроль иммуновоспалительной активности заболеваний. Однако данный подход принципиально не решает проблему восстановления иммунологической толерантности, что диктует необходимость неопределенно длительного (зачастую пожизненного) лечения. Безусловно, подобный режим применения БПВП и особенно глюкокортикоидов сопряжен с риском хронической иммуносупрессии и метаболических нарушений, коррелирующий с кумулятивными дозами лекарственных средств и продолжительностью их применения.

Перспективной опцией терапии ИВРЗ являются методы, основанные на массивном кратковременном цитотоксическом воздействии, приводящем к глубокой редукции патогенных аутореактивных клеточных клонов с последующей репопуляцией за счет «наивных» клеточных элементов и, соответственно, восстановлению механизмов толерантности и формированию безлекарственной ремиссии. Для обозначения подобного подхода в отечественной и зарубежной литературе устоявшаяся терминология пока отсутствует, используются термины «деплеционная терапия», «иммунная перезагрузка» и др. Мы предложили термин «деплеционно-реституционная терапия» — ДРТ [depletion (англ.) — опустошение, истощение; restitutio ad integrum (лат.) — восстановление до первоначального, полное восстановление]. Для достижения данного эффекта были разработаны различные схемы циклической высокодозной химиотерапии и терапии ГИБП, модификации аутологичной трансплантации стволовых клеток костного мозга (КМ) и в последние годы — терапия аутологичными модифицированными Т-клетками, экспрессирующими химерный генно-инженерный антиген-распознающий рецептор (chimeric antigen receptor, CAR) различной специфичности.

Значительный опыт ДРТ был накоплен в лечении аутоиммунного демиелинизирующего заболевания центральной

нервной системы — рассеянного склероза. В многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что непродолжительное циклическое применение алемтузумаба — гуманизированных моноклональных антител к CD52, маркеру, экспрессируемому широким кругом клеток иммунной системы, прежде всего зрелыми Т- и В-лимфоцитами, оказывало отчетливый болезнь-модифицирующий эффект. Короткие курсы терапии этим препаратом хотя и сопровождалась риском развития нежелательных явлений, прежде всего инфекций, однако зачастую позволяли достичь сверхдлительных периодов безлекарственной ремиссии (на протяжении нескольких лет), что подтверждало возможность достижения «иммунной перезагрузки» организма.

Использование CAR-T-клеток заданной специфичности — качественно новый подход, позволяющий добиться беспрецедентно эффективной деплеции клеток-мишеней в периферической крови и тканях организма, получивший название «CAR-T-клеточная терапия». Метод является в значительной степени универсальным, поскольку позволяет создавать широкий спектр цитотоксических клеток (в зависимости от клинической задачи), что определяется профилем мишени сконструированного *de novo* антиген-распознающего рецептора.

Терапия CAR-T-клетками представляет собой длительный, многоступенчатый технологический процесс. Его основные этапы заключаются в изготовлении вирусного вектора, кодирующего CAR требуемой специфичности, извлечении Т-клеток пациента в ходе процедуры лейкафереза, их модификации (трансфекции) с помощью созданного вектора *in vitro*, что приводит к изменению их антигенной специфичности за счет экспрессии химерного антигенного рецептора; проведении цикла лимфодеплеции, что требуется для освобождения гемопоэтической «ниши», необходимой для приживания и экспансии CAR-T-клеточного клона. Процедура завершается инфузией суспензии CAR-T в организм реципиента.

Модифицированные клетки, экспрессирующие новые антиген-распознающие рецепторы, эффективно репопулируют *in vivo* и реализуют эффекторные (цитотоксические) функции, что позволяет добиться глубокой деплеции запрограммированных клеток-мишеней. Данный метод первоначально разрабатывался для лечения резистентных к терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, что определило использование химерных антигенных рецепторов, специфичных к CD19-антигену. В настоящее время проводятся клинические исследования с использованием данного метода при СКВ, системной склеродермии, воспалительных миопатиях, показавшие возможные достижения длительной ремиссии заболевания, в том числе безлекарственной.

Еще одним из наиболее многообещающих подходов для деплеционно-реституционной терапии является разработка и применение лекарственных препаратов на основе биспецифических моноклональных антител (БМА). Терапевтические БМА представляют собой генно-инженерные препараты, сконструированные на основе молекул иммуноглобулинов, способные одновременно селективно связываться с несколькими разными антигенами и, таким образом, являющиеся перспективным инструментом для создания новых лекарственных препаратов. Предполагается, что БМА являются естественным, нормальным компонентом гуморального иммунного ответа.

Поскольку молекулы IgG4-субкласса IgG способны к обмену Fab-фрагментами, в организме человека в естественных условиях присутствуют антитела, которые могут связывать два разных антигена. Хотя их значение и механизмы регуляции в настоящее время окончательно не выяснены, предполагается, что естественные БМА оказывают противовоспалительное действие. Первые результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности применения БМА у пациентов с D2T РА, а также при других ИВРЗ.

Таким образом, хотя методы деплеционно-реституционной терапии находятся на ранних этапах разработки и нуждаются

в совершенствовании, уже представляется очевидным, что их применение способно принципиально повлиять на парадигму лечения, смещая акценты с использования недостаточно эффективных, не позволяющих кардинально изменить траекторию развития патологического процесса методов лечения в пользу модификации фундаментальных механизмов патогенеза ИВРЗ. Препараты на основе терапевтических БМА представляются наиболее перспективным инструментом для быстрой реализации подобного подхода. Кроме того, принципы, лежащие в основе структуры БМА, могут быть с успехом применены и для совершенствования уже существующих классов ГИБП, включая антицитокиновые препараты и ингибиторы костимуляционных молекул.

Как уже отмечалось, одним из важных направлений исследований на ближайшую перспективу является клеточная терапия, которая доказала свою эффективность при многих онкологических и гематологических заболеваниях. Вместе с тем при некоторых ревматических заболеваниях, в частности, остеоартрите ряд экспертов рассматривают как перспективную «бесклеточную альтернативу» клеточным технологиям локальное применение экзосом, которые представляют собой окруженные двуслойной липидной мембраной везикулы 30–100 нм, содержащие цитоплазму и биологически активные субстанции, такие как молекулы адгезии, ферменты, факторы роста, микроРНК и др. Свойства и биологическая роль экзосом зависят от клеточного источника. В частности, экзосомы, продуцируемые мезенхимальными стволовыми клетками, способны подавлять воспалительные реакции, апоптоз, стимулировать регенерацию клеток, анаболические процессы и восстановление межклеточного матрикса после повреждения.

Важным преимуществом экзосом является низкая иммуногенность, что позволяет обсуждать возможность их аллогенного введения. С учетом заявленных свойств экзосомы рассматриваются как перспективное терапевтическое направление остеоартрита, так как их применение позволит реализовать новый

принцип лечения — целенаправленную регуляцию клеточных взаимодействий, обеспечивающую комплексный эффект в отношении контроля воспаления, восстановления поврежденного хряща и субхондральной кости, подавление дегенеративных процессов, в том числе фиброза, неоангиогенеза, образования остеофитов.

Таким образом, использование экзосом, носителей факторов роста и эпигеномных регуляторов (таких как микро-РНК) представляет собой дальнейшее развитие концепции «регенераторной медицины», основанной на парентеральном введении клеточных препаратов — обогащенной тромбоцитами плазмы, стромально-васкулярной фракции и др. Однако, в отличие от этих компонентов, экзосомы лишены их существенного недостатка — высокой иммуногенности и, таким образом, могут использоваться для аллогенной терапии, что позволяет стандартизировать их применение и более объективно оценивать результаты лечения. Кроме этого, современное развитие биологической инженерии дает широкие возможности для модификации экзосом с целью значительного повышения их терапевтического потенциала.

Результаты, полученные в ходе большой серии лабораторных и преклинических исследований, демонстрируют хороший противовоспалительный и репаративный эффект экзосом. Однако опыт их применения у людей пока ограничен, что требует проведения хорошо организованных клинических исследований для уточнения сравнительной эффективности и безопасности экзосом при лечении остеоартрита.

В целом, представленные данные позволяют увидеть основные тренды, которые будут формировать облик современной ревматологии на ближайшее десятилетие — это дальнейшее развитие трансляционной медицины, создающей предпосылки для переноса и адаптации достижений фундаментальных биомедицинских исследований в решение проблем клинической ревматологии, внедрение искусственного интеллекта в научные и клинические исследования, разработка персонафициро-

ванных подходов к лечению широкого круга ИВРЗ, что создаст необходимые условия для снижения заболеваемости, улучшения здоровья и повышения качества жизни пациентов.

В заключение хотелось особо подчеркнуть, что НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой всегда был и остается головным учреждением для всех ревматологов нашей страны. Обобщая перспективы дальнейшего поступательного развития в целом, можно сказать, что наша цель — не просто сформулировать диагноз и назначить лечение, которое уже известно, а быть на острие инноваций, создавать и активно внедрять современные технологии с последующим их масштабированием на всё «ревматологическое пространство» Российской Федерации.

Если вы являетесь лидером в отрасли, то должны быть не просто «первым среди равных», а нести максимальную нагрузку — разрабатывать клинические рекомендации, новые методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний, всё это апробировать и транслировать ревматологическому сообществу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Насонов Е.Л. К 95-летию Российской ревматологической службы // Научно-практическая ревматология. 2023. Т. 61, № 1. С. 5–9.

2. Инновационная терапия заболеваний суставов и позвоночника: руководство для врачей / Н.В. Чичасова, А.А. Годзенко, Т.В. Коротаева и др.; под ред. А.М. Лилы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025. 248 с.

3. Лиля А.М., Маслянский А.Л., Дибров Д.А. и др. Деpleционно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Часть 1. Фундаментальные предпосылки и эффективность современных технологий лечения: анти-В-клеточные препараты и CAR-T-терапия // Современная ревматология. 2025. Т. 19, № 2. С. 7–17.

4. Лила А.М., Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А. Актуальные аспекты современной ревматологии // Терапия. 2018. № 4. С. 13–19.

5. Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Губарь Е.Е. и др. Трудный для лечения (difficult-to-treat) псориатический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом // Современная ревматология. 2024. Т. 18, № 5. С. 16–21.

6. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 5. С. 4–7.

7. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М., Дубинина Т.В. и др. К 60-летию журнала «Научно-практическая ревматология» Достижения ревматологии в начале XXI века // Научно-практическая ревматология. 2022. Т. 60, № 1. С. 5–20.

8. Ревматология / под ред. Э. Адебаджо, Л. Данкли; пер. с англ.; под ред. д-ра мед. наук, проф. А.М. Лилы. Москва: МЕД-пресс-информ, 2022. 304 с.

9. Таскина Е.А., Ли́ла А.М., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит суставов кистей: эпидемиология, факторы риска, современная диагностика // Современная ревматология. 2025. Т. 19, № 4. С. 13–24.

А. М. Ли́ла

**РЕВМАТОЛОГИЯ В XXI ВЕКЕ:
ТРАДИЦИИ, ИННОВАЦИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ**

Актóвая речё

Подписано в печать 18.09.2025 г. Формат бумаги 60×84/16.

Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 1,53. Усл. печ. л 2,5.

Тираж 150 экз.

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.