

Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями

А.В. Сантимов, С.В. Гречаный, Г.А. Новик

ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет»
Минздрава России
194100, Российская
Федерация,
Санкт-Петербург,
ул. Литовская, 2

St. Petersburg State
Pediatric Medical
University
194100, Russian
Federation,
Saint-Petersburg,
Litovskaya str., 2

Контакты: Сантимов
Андрей Вячеславович,
a.santimoff@gmail.com
Contacts:
Andrei Santimov,
a.santimoff@gmail.com

Поступила 24.10.2023
Принята 12.01.2024

У детей, страдающих ревматическими заболеваниями, распространенность сопутствующих нарушений психического здоровья значительно выше, чем в общей популяции. При этом психиатрическая коморбидность в детской ревматологии по-прежнему остается малоизученной, а подходы к терапии нарушений психического здоровья при ревматических заболеваниях у детей четко не определены. В обзорной статье рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день данные о распространенности нарушений психического здоровья при ювенильном идиопатическом артрите, системной красной волчанке с ювенильным дебютом и ювенильной первичной фибромиалгии. Представлены данные о проведенных клинических исследованиях эффективности и безопасности психотерапии и психофармакотерапии; обсуждаются также возможные перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения депрессии, коморбидной ревматическим заболеваниям у детей.

Ключевые слова: нарушения психического здоровья, ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка с ювенильным дебютом, ювенильная первичная фибромиалгия, тревога, депрессия, психотерапия, психофармакотерапия, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Сантимов АВ, Гречаный СВ, Новик ГА. Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):109–117.

MENTAL DISORDERS IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES

Andrei V. Santimov, Severin V. Grechanyi, Gennady A. Novik

The prevalence of concomitant mental disorders in children with rheumatic diseases is notably higher than in the overall population. However, psychiatric comorbidity in pediatric rheumatology remains poorly understood, whereas approaches to mental disorders therapy in children with rheumatic diseases are not clearly defined. The review article considers currently available data on the mental disorders prevailing in patients with juvenile idiopathic arthritis, juvenile-onset systemic lupus erythematosus and juvenile primary fibromyalgia. The article provides data on the efficacy and safety studies of psychotherapy and psychopharmacotherapy. It also discusses application prospects of biological disease-modifying antirheumatic drugs for treatment of comorbid depression in children with rheumatic diseases.

Key words: mental disorders, juvenile idiopathic arthritis, juvenile-onset systemic lupus erythematosus, juvenile primary fibromyalgia, anxiety, depression, psychotherapy, psychopharmacotherapy, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs

For citation: Santimov AV, Grechanyi SV, Novik GA. Mental disorders in children with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):109–117 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-109-117

У детей, страдающих различными хроническими заболеваниями, вероятность развития нарушений психического здоровья, преимущественно тревожно-депрессивного спектра, существенно выше, чем в общей популяции, причем риск развития депрессии также возрастает с увеличением числа хронических заболеваний у ребенка (при наличии одного хронического заболевания отношение шансов составляет 1,69, двух – 1,81, трех и более – 2,03) [1]. Одну из групп особого риска развития тревожно-депрессивных расстройств составляют дети, страдающие мышечно-скелетными заболеваниями, причем при их более тяжелом течении риск развития тревожных расстройств в 2,74 раза выше, чем при более легком [2]. В последние годы все больше внимания уделяется сложным взаимосвязям между хроническим воспалительным процессом и формирующимися тревожно-депрессивными реакциями [3, 4]. В частности, выявлена большая, чем в общей популяции, распространенность сопутствующих психических расстройств при ревматических заболеваниях (РЗ) у детей. В то же время психиатри-

ческая коморбидность в детской ревматологии по-прежнему остается малоизученной и затрагивает преимущественно тревогу и депрессию, распространенность которых в различных клинических группах может достигать 65% [5]. Подавляющее большинство имеющихся публикаций по теме нарушений психического здоровья у детей с РЗ касаются ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), системной красной волчанки (СКВ) и ювенильной первичной фибромиалгии (ЮПФ), которые рассмотрены в данном кратком описательном обзоре.

Ювенильный идиопатический артрит

ЮИА – наиболее распространенное хроническое РЗ детского возраста с заболеваемостью от 2 до 20 и распространенностью от 16 до 150 на 100 000 человек среди населения Европы и Северной Америки [6]. Соответственно, и наибольшее число публикаций, касающихся нарушений психического здоровья в детской ревматологии, сфокусированы именно на изучении пациентов, страдающих ЮИА.

G.A.H. Korte-Vouws и соавт. [7] обнаружили повышенную активность ферментов дофаминовых и серотониновых путей у детей с активным ЮИА. Это может объяснить связь активного воспаления при ЮИА с симптомами депрессии, тревоги, хронической усталости и даже когнитивными нарушениями.

M.M. Reda и соавт. [8] продемонстрировали, что паттерны дефицита церебральной перфузии у пациентов с ЮИА аналогичны таковым у пациентов с диагностированной депрессией и/или тревогой. С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии авторы обнаружили у детей, страдающих ЮИА значительное снижение перфузии правой лобной и правой теменной долей, а также значительное увеличение перфузии левой теменной и левой затылочной долей по сравнению со здоровым контролем. Известно, что эти области мозга участвуют в регуляции настроения, концентрации внимания и тревожности.

L. Hanns и соавт. [9] установили, что пациенты с полиартикулярным субтипом ЮИА имеют значительно больше депрессивных симптомов, чем пациенты с олигоартикулярным и энтезит-ассоциированным артритом. A.R. El-Najjar и соавт. [10], наоборот, не обнаружили какой-либо статистически значимой разницы между показателями депрессии у пациентов с энтезит-ассоциированным, полиартикулярным, олигоартикулярным и системным субтипами ЮИА. При этом в данном исследовании была показана сильная корреляция между продолжительностью ЮИА и симптомами депрессии, а E. Tarakci и соавт. [11], напротив, не обнаружили никакой корреляции между продолжительностью заболевания, тревогой и депрессией. Отчасти это может быть связано с различным соотношением субтипов ЮИА в этих двух исследованиях (28% и 52% больных с полиартикулярным вариантом соответственно).

В систематический обзор исследований распространенности тревоги и депрессии при ЮИА, выполненный D.C. Fair и соавт. [12], было включено 60 из 799 потенциальных публикаций, причем основное внимание было уделено 28 статьям, опубликованным за период с 2009 по 2019 г. Большинство исследований показали, что больные ЮИА имеют значительно более выраженные тревожные и/или депрессивные симптомы, чем здоровые дети. Распространенность депрессии при ЮИА колеблется от 7 до 36%, тогда как частота клинически значимых симптомов тревоги — от 7 до 64%. В разных публикациях, включенных в обзор, сообщалось как о наличии корреляции тревоги и депрессии с активностью ЮИА, так и о ее отсутствии. Большинство исследований, включенных в обзор D.C. Fair и соавт. [12], также продемонстрировали значительную корреляцию между болью, тревогой и депрессией у пациентов с ЮИА.

В двух наших работах было последовательно показано, что степень выраженности хронической боли, тревоги и депрессии при ЮИА не связана с его активностью, а наличие хронической боли при ЮИА ассоциировано с более высоким уровнем тревоги и депрессии [13, 14]. В то же время наблюдавшиеся нами в другом исследовании подростки с ЮИА, имевшие хроническую боль, продемонстрировали более благоприятные показатели психического здоровья, чем пациенты с акне, которые традиционно рассматриваются как значимый фактор нарушения психической адаптации подростков, отрицательно влияющий на их самооценку, эмоциональное состояние и качество жизни [15]. Существенными ограничениями данных исследований

являются их одноцентровой характер и небольшой размер изучаемых выборок (147, 216 и 70 больных соответственно). Кроме того, в них не изучалась распространенность нарушений психического здоровья при ЮИА как таковая. В первых двух работах лишь оценивался уровень тревоги и депрессии в зависимости от наличия или отсутствия хронической боли и активности ЮИА, а в третьей сравнивались показатели психического здоровья у больных ЮИА с хронической болью и у пациентов с акне. При этом истинная распространенность нарушений психического здоровья у детей с ЮИА в российской популяции остается неизученной.

Первое крупномасштабное лонгитюдное исследование, основанное на регистрах, охватывающее все психические и поведенческие расстройства у пациентов с ЮИА, а не только тревогу и депрессию, как большинство предыдущих работ, а также изучающее влияние возраста дебюта ЮИА на эти расстройства, было проведено в Финляндии M.S. Kullönen и соавт. [16] и включало 4180 пациентов с ЮИА и 12512 здоровых детей, соответствующих по полу и возрасту. У пациентов с ЮИА частота психических и поведенческих расстройств (22,9%) была выше, чем в контрольной группе (14,3%). Фобические, тревожные, обсессивно-компульсивные, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F40–F48) и расстройства настроения (аффективные, F30–F39) были наиболее распространенными психиатрическими диагнозами как у пациентов с ЮИА (10,4% и 8,2% соответственно), так и в контроле (5,4% и 5,1% соответственно). Пациенты женского пола были более склонны к психическим расстройствам и расстройствам поведения, чем больные мужского пола, причем развитие ЮИА в раннем детстве ассоциировалось, по-видимому, с более высоким риском таких нарушений. Однако при анализе полученных данных следует учитывать, что финно-угорская популяция в целом характеризуется повышенным риском развития тяжелых депрессивных расстройств и хорошо известной высокой распространенностью суицидального поведения, что не могло не наложить отпечаток на результаты этого исследования.

По данным E. Berthold и соавт. [17], которые обследовали 640 пациентов с ЮИА и 3200 здоровых лиц, на юге Швеции распространенность тревоги и депрессии при ЮИА (17,3% и 14,5% соответственно) была такой же, как и в общей популяции (17,3% и 14,8% соответственно). Авторы также не обнаружили повышенного риска развития тревожно-депрессивных расстройств в подгруппах с большей продолжительностью или с более тяжелым течением заболевания.

Позднее V. Delcoigne и соавт. [18] провели крупномасштабное лонгитюдное исследование, также основанное на данных, полученных из шведских регистров, в котором оценивалась не только частота, но и накопленное бремя психических расстройств у 4939 пациентов с ЮИА в сравнении с общей популяцией (24 207 здоровых детей, соответствующих по полу и возрасту) и их однополыми здоровыми сиблингами (1815 пациентов с ЮИА, имеющих хотя бы одного однополного сиблинга, и 2050 сиблингов), принимая во внимание личную и семейную историю. Авторы определяли шесть различных психиатрических исходов: тревожно-депрессивные расстройства; суицидальное поведение, включая попытку самоубийства и смерть в результате самоубийства; расстройства пищевого поведения; нарушения сна; расстройства, связанные с употреблением

психоактивных веществ; психотические расстройства. Авторы обнаружили, что риск развития нарушений психического здоровья у пациентов с ЮИА оказался выше, чем в общей популяции. Как при ЮИА, так и в общей популяции наиболее часто встречались тревожно-депрессивные расстройства. Особую озабоченность вызывает выявленный авторами повышенный риск суицидального поведения и психоза (статистически значимый при определении вторичного исхода) среди пациентов с ЮИА, хотя эти состояния встречались гораздо реже, чем расстройства настроения и тревожные расстройства. Интересно, что статистически значимых различий по частоте нарушений психического здоровья между пациентами с ЮИА и их сиблингами выявлено не было, а риск развития нарушений психического здоровья был почти в 2 раза выше у пациентов с семейным анамнезом любого психического расстройства, что согласуется с хорошо известным фактом участия наследственного компонента в патогенезе психических заболеваний, а также с существованием общих семейных факторов риска для ЮИА и нарушений психического здоровья. Наконец, авторы продемонстрировали, что как минимум одно нарушение психического здоровья выявляется у 18,4% повзрослевших пациентов с ЮИА в сравнении с 14,1% в общей популяции.

Показатели, которые оценивают сами пациенты (PRO, patient-reported outcomes) дают возможность более полно оценить влияние ЮИА, коморбидных ему нарушений психического здоровья и проводимой терапии, предоставляя информацию, необходимую для повышения уровня персонализации лечения и улучшения контроля над симптомами. Информационная система оценки PRO (PROMIS, The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) включает набор опросников, которые прошли обширное психометрическое тестирование при ряде заболеваний, включая и ЮИА. С.М. Mann и соавт. [19] определили пороговые значения степени тяжести для категорий информационной системы PROMIS, включая показатели тревожности, подвижности и хронической усталости при ЮИА, а также симптомы тревоги, депрессии и хронической усталости при СКВ, что повысило интерпретируемость показателей нарушений психического здоровья у детей с ЮИА и СКВ.

Системная красная волчанка с ювенильным дебютом

СКВ — хроническое аутоиммунное заболевание, в 15–20% случаев развивающееся в детском возрасте и характеризующееся широким спектром клинических проявлений с поражением различных органов и систем, в том числе центральной нервной системы. Нейропсихические нарушения являются потенциально тяжелыми, а зачастую опасными для жизни осложнениями СКВ, существенно влияющими на качество жизни пациентов, исходы заболевания и прогноз [20, 21]

V. Natoli и соавт. [21] отмечают, что распространенность нейропсихических нарушений при СКВ с ювенильным дебютом варьирует от 13,5 до 51% и предлагают разделять их на две основные подгруппы: хроническую прогрессирующую форму, преимущественно обусловленную интерфероном (ИФН) 1-го типа, которая плохо поддается применяемым в настоящее время методам лечения, и острую агрессивную форму, которая обычно проявляется

на ранних стадиях заболевания и может в первую очередь быть опосредована аутореактивными эффекторными лимфоцитами. Хотя эта гипотеза требует проверки в крупных когортных исследованиях, она может стать основой для будущей стратификации пациентов и персонализации назначаемой терапии.

Депрессия, тревога и хроническая усталость при СКВ могут быть непосредственно ассоциированы с поражением центральной нервной системы, но также и с психологическим стрессом, связанным с преодолением хронического заболевания, или другими психосоциальными и генетическими факторами. Зачастую может быть очень трудно (или даже невозможно) ответить на вопрос о том, вызвана ли хроническая усталость вовлечением центральной нервной системы или неспецифическими «конституциональными» симптомами воспаления или вовсе связана с «плохим настроением». Кроме того, хорошо известно, что СКВ с ювенильным дебютом чаще встречается у девочек-подростков, то есть в группе с исходно более высоким риском развития расстройств тревожно-депрессивного спектра. Предикторами ухудшения связанного со здоровьем качества жизни при СКВ с ювенильным дебютом в ходе последующего наблюдения являются более выраженная усталость и больший уровень депрессии, а также значительно более выраженные боли, тревога и трудности с совладанием [21, 22]. Рутинная оценка симптомов усталости и настроения у всех пациентов с СКВ с ювенильным дебютом может быть полезна для выявления лиц, подверженных большему риску ухудшения связанного со здоровьем качества жизни.

М.И. Каледа и И.П. Никишина [23] отмечают, что, по данным разных авторов, частота развития депрессии при СКВ как в детской, так и во взрослой популяции колеблется в интервале от 8 до 57%; при этом частота развития психозов при ювенильном дебюте СКВ существенно выше, чем у взрослых (7,5–12% и 2% соответственно).

За период с 1992 по 2017 г. в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой наблюдались 218 пациентов с СКВ; за все время наблюдения 45 из них (20,6%) имели различные нейропсихические нарушения, связанные с СКВ, тревожные расстройства были выявлены в 11,1%, психозы — в 8,9% случаев [24].

Е.М. Кучинской и соавт. [25, 26] опубликованы отдельные клинические наблюдения дебюта СКВ в детском возрасте с нейропсихических проявлений, в том числе в виде тяжелого депрессивного расстройства, аноректического синдрома, суицидального поведения и госпитализаций в психиатрический стационар в дебюте заболевания, что существенно затрудняет своевременную диагностику и, соответственно, адекватную терапию СКВ.

При этом распространенность нарушений психического здоровья при СКВ с ювенильным дебютом так же, как и при ЮИА, в российской популяции остается неизученной.

В британской популяции, по данным T. Gianì и соавт. [27], у 25% из 428 пациентов с ювенильной СКВ выявлялись нейропсихические нарушения, среди которых расстройства настроения составили 48,6% (в 17,3% случаев были расценены как «большая депрессия»), когнитивные нарушения — 42%, тревожные расстройства — 23,3%, психозы — 9,3%. У пациентов с нейропсихическими нарушениями отмечался более высокий уровень С-реактивного белка, чаще наблюдалась тромбоцитопения

и выявлялись более высокие значения различных индексов активности заболевания, чем при отсутствии нейропсихических проявлений.

В американской популяции, по данным исследования А.М. Knight и соавт. [28], включавшего 970 пациентов с СКВ в возрасте от 10 до 18 лет, депрессия была диагностирована у 19%, тревожные расстройства — у 7%, другие психические изменения (включая шизофрению, биполярное расстройство, диссоциативные расстройства, дефицит внимания, нарушения, связанные с употреблением психоактивных веществ, расстройства пищевого поведения и другие) — у 18% пациентов. Кроме того, согласно полученным в этом исследовании данным, нарушения психического здоровья при СКВ с ювенильным дебютом у представителей белой расы были зафиксированы значительно чаще, чем у афроамериканцев, хотя, как известно, заболевание само по себе, напротив, тяжелее протекает у афроамериканцев. Данный факт требует дальнейших исследований и может быть связан как с этническими особенностями, так и с различной выявляемостью нарушений психического здоровья в различных слоях населения (за счет разницы в доступности специализированной помощи), а также с возможным отсутствием прямой корреляции между тяжестью РЗ и выраженностью нарушений психического здоровья.

Ювенильная первичная фибромиалгия

ЮПФ — это синдром хронической мышечно-скелетной боли, поражающий детей и подростков, чаще девочек, мультифакториальной этиологии, с ведущей ролью нарушений центральных механизмов формирования боли. Основным клиническим симптомом ЮПФ является диффузная мышечно-скелетная боль, обычно с очень высокой субъективной оценкой ее тяжести. К другим симптомам относятся нарушения сна и настроения, головные боли, скованность и субъективное ощущение отека суставов. При физикальном обследовании выявляется множество болезненных точек. Диагноз ЮПФ устанавливают клинически, с помощью соответствующих критериев [29].

Существует значительная связь между ЮПФ и различными нарушениями психического здоровья, такими как тревога и депрессия. Было показано, что распространенность расстройств тревожно-депрессивного спектра при ЮПФ составляет более 50%, кроме того, дети с ЮПФ имеют значительно больше тревожных и депрессивных симптомов, чем дети с хроническими артритам или здоровые. Многие пациенты, страдающие ЮПФ, отмечают, что тревога и стресс играют существенную роль в модуляции их боли [30, 31].

У детей и подростков с ЮПФ выраженная мышечно-скелетная боль оказывает негативное влияние на самочувствие и ассоциируется с различными функциональными нарушениями, что часто приводит к уклонению от обычной повседневной активности, пропуску школьных занятий и другим нарушениям социального функционирования [32].

Степень выраженности боли, показатели функционирования и общего самочувствия у детей и подростков с ЮПФ значительно хуже, чем при других РЗ [33]. Причем функциональные нарушения при ЮПФ у мальчиков выражены в значительно большей степени, чем у девочек [34]. Нарушения сна — одно из самых распространенных и характерных проявлений ЮПФ. К ним относятся не только

плохой сон, но также чувство общей усталости и неудовлетворенности после пробуждения утром [35].

Синдром ЮПФ является частью спектра функциональных болевых синдромов или синдромов центральной сенситизации. Симптомы ЮПФ часто сочетаются у одного ребенка с симптомами других функциональных болевых синдромов, таких как головные боли напряжения, синдром раздраженного кишечника, предменструальный синдром, синдром хронической усталости, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, миофасциальные болевые синдромы, нарушения настроения и тревожные расстройства [36].

Психотерапия

Психотерапевтические методы, в первую очередь когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), являются наиболее доказательным средством для лечения нарушений психического здоровья при РЗ у детей и подростков и рекомендуются как неотъемлемая часть междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов [37].

КПТ предполагает краткосрочную, целенаправленную психотерапию и акцентирует внимание на изменениях в образе мышления и поведении пациента. Анализ результатов 13 различных программ лечения ЮПФ с использованием КПТ как отдельно, так и в сочетании с другими методами лечения показал, что КПТ обеспечивает значимое улучшение болевого поведения, личной эффективности, использования адаптивных копинг-стратегий и общего физического функционирования. Причем стойкое уменьшение боли было наиболее очевидным при использовании индивидуальной КПТ [38].

При проведении плацебо-контролируемого исследования применения КПТ у подростков, страдающих ЮПФ, в группе сравнения использовалась образовательная программа, включавшая обсуждение ЮПФ, общих вопросов образа жизни, таких как физическая активность, питание, сон, обсуждение влияния ЮПФ на образ жизни, обсуждение возможных лекарственных препаратов для лечения ЮПФ. Пациенты проводили одинаковое количество часов в обществе одного и того же психотерапевта, без предоставления каких-либо конкретных указаний или инструкций по изменению поведения. В основной же группе, в которую было включено так же, как и в группу сравнения, 57 подростков, проводилась КПТ, подразумевающая тренировку мышечной релаксации, техники отвлечения, обучение регулированию активности, техникам решения проблем, использовались успокаивающие утверждения, предлагались стратегии профилактики рецидивов. Отдельно проводилась работа с родителями пациентов, которым предлагалось способствовать самостоятельному управлению детьми своей болью, поддерживать обычный образ жизни, воздерживаясь от частых проверок состояния детей и регулярного предложения помощи, без активного запроса на нее. При этом родителям рекомендовали всячески поощрять своих детей в ситуациях, когда они были замечены в использовании адаптивных техник. В результате исследования пациенты как основной группы, так и группы сравнения показали существенное снижение симптомов депрессии, значительно более выраженное в основной группе. Что касается выраженности боли, снижение ее интенсивности было, хоть и небольшим, но статистически значимым в обеих группах. При этом пациенты

обеих групп продемонстрировали существенное уменьшение функциональной дезадаптации, в основной группе значительно более выраженное, чем в группе сравнения [39].

Высокая эффективность психотерапии была показана и во многих других исследованиях педиатрических пациентов с хронической болью. Авторы кохрейновского обзора, в котором анализировалось применение психологических методов лечения хронической и рецидивирующей детской боли, пришли к выводу, что психотерапия может быть эффективным средством для снижения частоты и интенсивности боли, а также уменьшения функциональной дезадаптации у детей и подростков с хронической болью. Однако в данной группе пациентов она не оказывала положительного влияния на симптомы тревоги и депрессии [40].

В нашем исследовании была показана высокая эффективность психотерапевтического подхода к лечению хронической боли при ЮИА [41]. Основным ограничением этой работы являлось то, что уровень депрессии, общей тревоги и отдельных ее составляющих определялся только на этапе включения в исследование; соответственно, эффективность психотерапии оценивалась только по динамике интенсивности хронической боли, тогда как изменение признаков тревоги и депрессии не учитывалось. Одним из предикторов психотерапевтической резистентности хронической боли при ЮИА оказался исходно более высокий уровень общей тревоги у детей.

Кроме того, у детей с ЮИА и СКВ психологическая резилентность (способность противостоять стрессовым ситуациям и жизненным трудностям или быстро восстанавливаться после них) ниже, чем в общей популяции, а мероприятия, направленные на повышение резилентности, способствуют улучшению связанного со здоровьем качества их жизни, что необходимо учитывать при проведении психотерапевтического лечения таких пациентов [42].

Е. Ross и соавт. [43] опубликовали систематический обзор, посвященный применению немедикаментозных методов в терапии СКВ с ювенильным дебютом, в том числе различных форм психотерапии (включая КПТ). В двух из трех исследований она обеспечивала улучшение приверженности лечению, уменьшение симптомов депрессии и хронической усталости.

Психотерапия

По данным Е.Р. Calandre и соавт. [44], для лечения фибромиалгии у взрослых одобрено несколько лекарственных препаратов (дулоксетин, милнаципран, прегабалин), при этом для лечения ЮПФ в настоящее время не одобрено ни одного.

У взрослых для этой цели применяются три основных класса антидепрессантов: ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; трициклические антидепрессанты. Два ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина – дулоксетин и милнаципран – были одобрены для лечения фибромиалгии у взрослых [45]. Данные об их использовании в педиатрической практике весьма ограничены.

Подростки с ЮПФ, получавшие дулоксетин, статистически значимо чаще отмечали снижение интенсивности боли, чем пациенты, принимавшие плацебо [46]. При этом серьезные нежелательные явления не наблюда-

лись. Препарат милнаципран также обеспечивал как уменьшение боли, так и повышение качества жизни у подростков, страдающих ЮПФ, при достаточно хорошей переносимости терапии [47]. Уменьшение боли и улучшение общего самочувствия отмечалось также при назначении больным ЮПФ селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина, однако удовлетворительно переносились только низкие его дозы, что говорит о повышенной чувствительности детей и подростков к побочному действию данного препарата [48].

Трициклический антидепрессант amitриптилин также широко назначается при ЮПФ, но основанием для его использования являются исключительно результаты применения этого препарата при фибромиалгии у взрослых. В систематическом обзоре этих исследований был подтвержден благоприятный терапевтический ответ после 6–8 недель лечения amitриптилином в дозе 25 мг в сутки, однако никакого эффекта при лечении более высокими дозами или в течение более длительного времени продемонстрировано не было, и в настоящее время трициклические антидепрессанты для лечения фибромиалгии не рекомендуются [49].

Противосудорожный препарат прегабалин, одобренный для лечения фибромиалгии, широко применяется у взрослых пациентов [50]. Близкий к нему препарат габапентин также показал высокую эффективность и хорошую переносимость в клинических исследованиях и также часто используется при лечении фибромиалгии у взрослых [51]. Однако пока существует очень мало доказательств эффективности и безопасности габапентина и прегабалина у детей и подростков [52]. Эффективность и безопасность прегабалина у подростков с ЮПФ изучалась в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [53]. Убедительные доказательства эффективности данного препарата в этой работе не получены. Кроме того, подростки продемонстрировали несколько худший профиль безопасности по сравнению с взрослыми пациентами.

Исследований эффективности и безопасности психотерапии нарушений психического здоровья при ЮИА и СКВ с ювенильным дебютом в доступной литературе нам не встретилось. Экстраполировать данные, полученные у взрослых пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА), СКВ и коморбидными нарушениями психического здоровья, на детей не представляется возможным до проведения соответствующих исследований в педиатрических популяциях с учетом вышеизложенных существенных различий как по эффективности, так и по безопасности антидепрессантов и противосудорожных препаратов, продемонстрированных при исследованиях психотерапии фибромиалгии у детей и взрослых.

Генно-инженерные биологические препараты

К настоящему времени накоплено огромное количество информации о существенной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе не только большинства иммуновоспалительных ревматических заболеваний, но и депрессивных расстройств. Было неоднократно продемонстрировано, что у пациентов с депрессивными расстройствами определяется повышенный уровень различных провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 6 [54, 55].

W.C. Drevets и соавт. [56] обобщили результаты исследований эффективности лекарственных препаратов, оказывающих противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, в том числе и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в отношении депрессии, коморбидной различным иммуновоспалительным заболеваниям, и показали, что ГИБП, в первую очередь ингибиторы ИЛ-6, могут эффективно уменьшать симптомы депрессии.

Как показали предварительные результаты исследования Т.А. Лисицыной и соавт. [57], российский ингибитор ИЛ-6 олокизумаб обладает антидепрессивным эффектом у взрослых пациентов с РА и способствует уменьшению частоты нарушений сна. Однако полный регресс всех симптомов депрессии при назначении олокизумаба без психофармакотерапии отмечался только у четверти пациентов, преимущественно при малой депрессии. На основании полученных результатов авторы приходят к выводу, что оптимальным средством для уменьшения депрессии, тревоги, частоты и выраженности когнитивных нарушений при РА является сочетание ГИБП и психофармакотерапии. Подобных исследований у педиатрических пациентов не проводилось.

Провоспалительные цитокины могут рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени при фибромиалгии [58]. Ряд исследований продемонстрировали повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли (ФНО) α , при фибромиалгии, однако в других работах получены противоположные результаты [59, 60]. А.Р. Репамбисо и соавт. [61] обнаружили в плазме крови у пациентов с фибромиалгией более высокий уровень ИЛ-17, чем в здоровом контроле. Кроме того, у пациентов с фибромиалгией уровень ИЛ-17 коррелировал с концентрацией других провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10, при этом уровень ИЛ-6 в основной и контрольной группах не различался. F. Mastrangelo и соавт. предположили, что противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-37, могут оказывать терапевтическое действие при фибромиалгии, ингибируя ИЛ-1 и ФНО- α [62]. Однако в литературе до сих пор не сообщалось о применении моноклональных антител или других ГИБП при фибромиалгии ни у взрослых, ни у детей. Необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциальной роли ГИБП в лечении фибромиалгии.

Принимая во внимание важное значение ИФН 1-го типа в генезе хронических прогрессирующих форм нейролюпуса, перспективным представляется применение в терапии СКВ с ювенильным дебютом ингибитора ИФН 1-го типа анифролумаба [21, 63], а с учетом заметной роли аутореактивных эффекторных лимфоцитов в генезе острой агрессивной формы нейролюпуса в реальной

клинической практике активно используются анти-В-клеточные ГИБП ритуксимаб [64–66] и белимумаб [67, 68]. С другой стороны, нельзя не упомянуть о том, что при использовании белимумаба у взрослых статистически значимо чаще, чем у детей, фиксировались депрессия, суицидальные мысли и поведенческие нарушения [69]. Однако в систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных контролируемых исследований было показано, что белимумаб все же не увеличивает риск каких-либо нежелательных явлений, в том числе депрессии, суицида или самоповреждений [70].

Заключение

Истинная частота нарушений психического здоровья при РЗ с ювенильным дебютом, несмотря на их высокую распространенность и существенное негативное влияние на качество жизни детей и прогноз заболевания, остается малоизученной. Необходимы дополнительные эпидемиологические исследования распространенности нарушений психического здоровья у детей, страдающих ЮИА, СКВ и другими иммуновоспалительными РЗ, а также ЮПФ, психотерапевтические и психофармакотерапевтические подходы к лечению которой изучены несколько лучше, чем при ЮИА и СКВ с ювенильным началом, но значительно хуже, чем у взрослых пациентов.

Учитывая ведущую роль провоспалительных цитокинов в патогенезе не только большинства иммуновоспалительных ревматических заболеваний, но и депрессивных расстройств, а также предварительные результаты исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, представляется высокоперспективным применение ГИБП, в том числе с учетом их способности уменьшать проявления депрессии, тревоги, частоту и выраженность когнитивных нарушений у детей с РЗ и коморбидными нарушениями психического здоровья. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с длительными периодами наблюдения для определения долгосрочной эффективности и безопасности различных лекарственных препаратов, а также психотерапии в лечении нарушений психического здоровья у детей, страдающих РЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kostev K, Teichgräber F, Konrad M, Jacob L. Association between chronic somatic conditions and depression in children and adolescents: A retrospective study of 13,326 patients. *J Affect Disord*. 2019;245:697–701. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.014
2. Williams NA, Burnfield JM. Psychological difficulties and parental well-being in children with musculoskeletal problems in the 2011/2012 National Survey of Children's Health. *Rehabil Psychol*. 2019;64(1):87–97. doi: 10.1037/rep0000251
3. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22–34. doi: 10.1038/nri.2015.5
4. Suneson K, Lindahl J, Chamli Härsmar S, Söderberg G, Lindqvist D. Inflammatory depression—mechanisms and non-pharmacological interventions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1640. doi: 10.3390/ijms22041640
5. Davis AM, Rubinstein TB, Rodriguez M, Knight AM. Mental health care for youth with rheumatologic diseases — bridging the gap. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):85. doi: 10.1186/s12969-017-0214-9
6. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
7. Korte-Bouws GAH, Albers E, Voskamp M, Hendriksen H, de Leeuw LR, Güntürkün O, et al. Juvenile arthritis patients

- suffering from chronic inflammation have increased activity of both IDO and GTP-CH1 pathways but decreased BH4 efficacy: Implications for well-being, including fatigue, cognitive impairment, anxiety, and depression. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(1):9. doi: 10.3390/ph12010009
8. Reda MM, Hosny E, AbuSenna H. Psychiatric morbidity in patients with rheumatoid juvenile arthritis: A SPECT study. *Middle East Curr Psychiat*. 2011;18(3):132-137. doi: 10.1097/01.XME.0000398422.59986.78
 9. Hanns L, Cordingley L, Galloway J, Norton S, Carvalho LA, Christie D, et al. Depressive symptoms, pain and disability for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1381-1389. doi: 10.1093/rheumatology/key088
 10. El-Najjar AR, Negm MG, El-Sayed WM. The relationship between depression, disease activity and physical function in juvenile idiopathic arthritis patients in Zagazig University Hospitals – Egypt. *Egypt Rheumatologist*. 2014;36(3):145-150. doi: 10.1016/j.ejr.2014.01.001
 11. Tarakci E, Yeldan I, Kaya Mutlu E, Baydogan SN, Kasapcorur O. The relationship between physical activity level, anxiety, depression, and functional ability in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(11):1415-1420. doi: 10.1007/s10067-011-1832-0
 12. Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB. Depression and anxiety in patients with juvenile idiopathic arthritis: Current insights and impact on quality of life, a systematic review. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:237-252. doi: 10.2147/OARRR.S174408
 13. Сантимов АВ, Часнык ВГ, Гречаный СВ. Психометрическая оценка хронического болевого синдрома при ювенильном идиопатическом артрите. *Педиатрия*. 2019;10(3):25-30. [Santimov AV, Chasnyk VG, Grechanyi SV. Psychometric assessment of chronic pain syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(3):25-30 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED10325-30
 14. Сантимов АВ, Часнык ВГ, Гречаный СВ. Уровень тревоги и депрессии у детей и подростков с хроническим болевым синдромом (на примере ювенильного идиопатического артрита). *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;4-2:78-86. [Santimov AV, Chasnyk VG, Grechanyi SV. The level of anxiety and depression in children and adolescents with chronic pain syndrome (on the example of juvenile idiopathic arthritis). *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2019;4-2:78-86 (In Russ.)]. doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-2-78-86
 15. Зубарева ЕС, Генералова ДД, Сантимов АВ, Новик ГА, Тамразова ОБ, Гречаный СВ. Выявление нарушений психического здоровья при ювенильном идиопатическом артрите с хроническим болевым синдромом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023;102(4):147-158. [Zubareva ES, Generalova DD, Santimov AV, Novik GA, Tamrazova OB, Grechanyi SV. Mental health disorders identification in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis with chronic pain syndrome. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2023;102(4):147-158 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-4-147-158
 16. Kyllönen MS, Ebeling H, Kautiainen H, Puolakka K, Vähäsalo P. Psychiatric disorders in incident patients with juvenile idiopathic arthritis – a case-control cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):105. doi: 10.1186/s12969-021-00599-x
 17. Berthold E, Dahlberg A, Jöud A, Tydén H, Månsson B, Kahn F, et al. The risk of depression and anxiety is not increased in individuals with juvenile idiopathic arthritis – results from the South-Swedish Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):114. doi: 10.1186/s12969-022-00765-9
 18. Delcoigne B, Horne A, Reutfors J, Asklind J. Risk of psychiatric disorders in juvenile idiopathic arthritis: Population- and sibling-controlled cohort and cross-sectional analyses. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(5):277-284. doi: 10.1002/acr2.11549
 19. Mann CM, Schanberg LE, Wang M, von Scheven E, Lucas N, Hernandez A, et al. Identifying clinically meaningful severity categories for PROMIS pediatric measures of anxiety, mobility, fatigue, and depressive symptoms in juvenile idiopathic arthritis and childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Qual Life Res*. 2020;29(9):2573-2584. doi: 10.1007/s11136-020-02513-6
 20. Kısarslan AP, Çiçek SÖ, Batu ED, Şahin S, Gürgöze MK, Çetinkaya SB, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A multicenter study. *Joint Bone Spine*. 2023;90(4):105559. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105559
 21. Natoli V, Charras A, Hahn G, Hedrich CM. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE). *Mol Cell Pediatr*. 2023;10(1):5. doi: 10.1186/s40348-023-00161-7
 22. Donnelly C, Cunningham N, Jones JT, Ji L, Brunner HI, Kashikar-Zuck S. Fatigue and depression predict reduced health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Lupus*. 2018;27(1):124-133. doi: 10.1177/0961203317716317
 23. Каледа МИ, Никишина ИП. Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):437-442. [Kaleda MI, Nikishina IP. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):437-442 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-437-442
 24. Каледа МИ, Никишина ИП, Глухова СИ, Степаненко НЮ. Нейропсихические нарушения при ювенильном дебюте системной красной волчанки: результаты ретроспективного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):171-177. [Kaleda MI, Nikishina IP, Glukhova SI, Stepanenko NYu. Neuropsychiatric disorders in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Results from a retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):171-177 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-171-177
 25. Кучинская ЕМ, Яковлева ЮА, Ракова МА, Любимова НА, Суспицын ЕН, Костик ММ. Системная красная волчанка с нейропсихическими проявлениями у ребенка: описание клинического случая и обзор международных рекомендаций по диагностике и лечению. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):98-105. [Kuchinskaya EM, Yakovleva YuA, Rakova MA, Lyubimova NA, Suspitsin EN, Kostik MM. Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations in a child: Case report and review of the international recommendations for the diagnostics and management. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):98-105 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-98-105
 26. Кучинская ЕМ, Часнык ВГ, Костик ММ. Системная красная волчанка у детей: применение формализованных методов описания течения и исхода заболевания в ретроспективном исследовании. *Педиатрия*. 2017;8(5):35-43. [Kuchinskaya EM, Chasnyk VG, Kostik MM. Measures in assessment of pediatric systemic lupus erythematosus: An experience of retrospective observational study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(5):35-43 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8535-43
 27. Giani T, Smith EM, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al.; UK JLE Cohort Study. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus*. 2021;30(12):1955-1965. doi: 10.1177/09612033211045050
 28. Knight AM, Xie M, Mandell DS. Disparities in psychiatric diagnosis and treatment for youth with systemic lupus erythematosus: Analysis of a national US Medicaid sample. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1427-1433. doi: 10.3899/jrheum.150967
 29. Coles ML, Weissmann R, Uziel Y. Juvenile primary fibromyalgia syndrome: Epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):22. doi: 10.1186/s12969-021-00493-6
 30. Kashikar-Zuck S, Parkins IS, Graham TB, Lynch AM, Passo M, Johnston M, et al. Anxiety, mood, and behavioral disorders among

- pediatric patients with juvenile fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2008;24(7):620-626. doi: 10.1097/AJP.0b013e31816d7d23
31. Conte PM, Walco GA, Kimura Y. Temperament and stress response in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2923-2930. doi: 10.1002/art.11244
 32. Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Peugh J, Black WR, Nelson S, Lynch-Jordan AM, et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia into adulthood and impact of depressive symptoms on functioning over time. *Pain*. 2019;160(2):433-441. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001415
 33. Connelly M, Weiss JE. Pain, functional disability, and their association in juvenile fibromyalgia compared to other pediatric rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):72. doi: 10.1186/s12969-019-0375-9
 34. Weiss JE, Schikler KN, Boneparth AD, Connelly M. Demographic, clinical, and treatment characteristics of the juvenile primary fibromyalgia syndrome cohort enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):1-8. doi: 10.1186/s12969-019-0356-z
 35. Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: Clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics*. 1998;101(3 Pt 1):377-382. doi: 10.1542/peds.101.3.377
 36. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):221-227. doi: 10.1001/archinte.160.2.221
 37. Gmuca S, Sherry DD. Fibromyalgia: Treating pain in the juvenile patient. *Pediatr Drugs*. 2017;19(4):325-338. doi: 10.1007/s40272-017-0233-5
 38. Bennett R, Nelson D. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(8):416-424. doi: 10.1038/ncprheum0245
 39. Kashikar-Zuck S, Ting TV, Arnold LM, Bean J, Powers SW, Graham TB, et al. Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: A multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):297-305. doi: 10.1002/art.30644
 40. Fisher E, Law E, Dudeney J, Palermo TM, Stewart G, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD003968. doi: 10.1002/14651858.CD003968.pub5
 41. Сантимов АВ, Часнык ВГ, Гречаный СВ. Психотерапевтический подход к лечению хронического болевого синдрома при ювенильном идиопатическом артрите и предикторы его эффективности. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2022;13(2):138-150. [Santimov AV, Chasnyk VG, Grechanyi SV. Psychotherapeutic approach to the treatment of chronic pain syndrome in juvenile idiopathic arthritis and predictors of its effectiveness. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2022;13(2):138-150 (In Russ.)]. doi: 10.34883/PI.2022.13.2.010
 42. Trachtman R, Samuels J, Wojtal E, Feldman BM. Resilience and its associations in children with systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):67. doi: 10.1186/s12969-023-00854-3
 43. Ross E, Abulaban K, Kessler E, Cunningham N. Non-pharmacologic therapies in treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*. 2022;31(7):864-879. doi: 10.1177/09612033221094704
 44. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(9):1347-1368. doi: 10.1517/14656566.2015.1047343
 45. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD010292. doi: 10.1002/14651858.CD010292.pub2
 46. Upadhyaya HP, Arnold LM, Alaka K, Qiao M, Williams D, Mehta R. Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):27. doi: 10.1186/s12969-019-0325-6
 47. Arnold LM, Bateman L, Palmer RH, Lin Y. Preliminary experience using milnacipran in patients with juvenile fibromyalgia: Lessons from a clinical trial program. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:27. doi: 10.1186/s12969-015-0025-9
 48. Mariutto EN, Stanford SB, Kashikar-Zuck S, Welge JA, Arnold LM. An exploratory, open trial of fluoxetine treatment of juvenile fibromyalgia. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):293-295. doi: 10.1097/JCP.0b013e31824858dc
 49. Nishishinya B, Urrútia G, Walitt B, Rodriguez A, Bonfill X, Alegre C, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: A systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1741-1746. doi: 10.1093/rheumatology/ken317
 50. Migliorini F, Maffulli N, Knobe M, Tenze G, Aljalloud A, Colarossi G. Pregabalin administration in patients with fibromyalgia: A Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):12148. doi: 10.1038/s41598-022-16146-x
 51. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1336-1344. doi: 10.1002/art.22457
 52. Egunzola O, Wylie CE, Chitty KM, Buckley NA. Systematic review of the efficacy and safety of gabapentin and pregabalin for pain in children and adolescents. *Anesth Analg*. 2019;128(4):811-819. doi: 10.1213/ANE.0000000000003936
 53. Arnold LM, Schikler KN, Bateman L, Khan T, Pauer L, Bhadra-Brown P, et al.; Pregabalin Adolescent Fibromyalgia Study Group. Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):46. doi: 10.1186/s12969-016-0106-4
 54. Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of interleukin-6 in depressive disorder. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2194. doi: 10.3390/ijms21062194
 55. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
 56. Drevets WC, Wittenberg GM, Bullmore ET, Manji HK. Immune targets for therapeutic development in depression: Towards precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):224-244. doi: 10.1038/s41573-021-00368-1
 57. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYu, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, et al. Efficacy of oloki-zumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
 58. Coskun Benlidayi I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2019;39(5):781-791. doi: 10.1007/s00296-019-04251-6
 59. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunol*. 2016;290:22-25. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.11.011
 60. Ranzolin A, Duarte AL, Bredemeier M, da Costa Neto CA, Ascoli BM, Wollenhaupt-Aguar B, et al. Evaluation of cytokines,

- oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia – A controlled cross-sectional study. *Cytokine*. 2016;84:25-28. doi: 10.1016/j.cyto.2016.05.011
61. Pernambuco AP, Schetino LP, Alvim CC, Murad CM, Viana RS, Carvalho LS, et al. Increased levels of IL-17A in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6 Suppl 79):S60-S63.
 62. Mastrangelo F, Frydas I, Ronconi G, Kritas SK, Tettamanti L, Caraffa AI, et al. Low-grade chronic inflammation mediated by mast cells in fibromyalgia: Role of IL-37. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(2):195-198.
 63. Loncharich MF, Robertson I. Anifrolumab in systemic lupus erythematosus. *Drugs Today (Barc)*. 2023;59(2):53-61. doi: 10.1358/dot.2023.59.2.3521876
 64. Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Слепцова ТВ, Чомахидзе АМ, и др. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(5):497-504. [Alexeeva EI, Denisova RV, Valieva SI, Bzarova TM, Sleptsova TV, Chomakhidze AM, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: Results of a retrospective study of the case series. *Current Pediatrics*. 2016;15(5):497-504 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624
 65. Калашникова ЭМ, Раупов РК, Любимова НА, Кучинская ЕМ, Масалова ВВ, Исупова ЕА, и др. Опыт применения ритуксимаба у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой: предварительные результаты двуцентрового когортного исследования. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(1):74-84. [Kalashnikova EM, Raupov RK, Lyubimova NA, Kuchinskaya EM, Masalova VV, Isupova EA, et al. The experience of rituximab therapy in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: The preliminary results of two-center cohort study. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(1):74-84 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-74-84
 66. Santimov A, Grom AA. Other biological therapies for pediatric rheumatic diseases. *Handbook Syst Autoimmun Dis*. 2016;11:503-525. doi: 10.1016/B978-0-444-63596-9.00024-4
 67. Plüß M, Tampe B, Niebusch N, Zeisberg M, Müller GA, Korsten P. Clinical efficacy of routinely administered belimumab on proteinuria and neuropsychiatric lupus. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:222. doi: 10.3389/fmed.2020.00222
 68. Cheng H, Zhang XY, Yang HD, Yu Z, Yan CL, Gao C, et al. Efficacy and safety of belimumab/low-dose cyclophosphamide therapy in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2022;13:911730. doi: 10.3389/fimmu.2022.911730
 69. Bangert E, Wakani L, Merchant M, Strand V, Touma Z. Impact of belimumab on patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus: Review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:1-7. doi: 10.2147/PROM.S134326
 70. Xu Y, Xu JW, Wang YJ, Tung TH, Chien CW. Belimumab combined with standard therapy does not increase adverse effects compared with a control treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2022;109:108811. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108811

Сантимов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4750-5623>

Гречаный С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5967-4315>

Новик Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>