

# Цитологическая таксономия хронической боли при ревматоидном артрите

А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук

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

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

**Контакты:** Каратеев Андрей Евгеньевич,  
[aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)  
**Contacts:**  
Andrey Karateev,  
[aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

Поступила 30.01.2025  
Принята 06.03.2025



**Каратеев Андрей Евгеньевич** – д.м.н., заведующий  
Лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма  
ревматических заболеваний

Хроническая боль – основное проявление ревматоидного артрита (РА), во многом определяющее тяжесть страданий и функциональных нарушений. Хотя появление болевых ощущений при РА прежде всего связано с аутоиммунным воспалением, тем не менее, они могут сохраняться на фоне низкой активности и даже ремиссии заболевания. Это заставляет искать причины и особенности развития хронической боли при РА. Представляется, что классификация типов боли при РА может помочь в персонализации подходов для ее медикаментозного контроля. В этом плане большой интерес вызывает оценка взаимосвязи боли и клеточного состава (патотипа) синовита при РА. Известны три основных патотипа: лимфоидный (с преобладанием Т- и В-лимфоцитов, плазмочитов); миелоидный или диффузно-миелоидный (с преобладанием макрофагов, моноцитов, гранулоцитов); пауцииммунный (в основном состоящий из фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС)). Для лимфоидного патотипа характерна высокая позитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, выраженная активность РА и интенсивная боль, в т. ч. связанная с полинейропатией и дисфункциональными нарушениями; для миелоидного – менее выраженная активность и локальная ноцицептивная боль; для пауцииммунного – умеренно выраженная боль и периферическая гипералгезия на фоне умеренной/низкой активности болезни. Последний вариант может определять хроническую боль при серонегативном РА и на поздних стадиях заболевания, при которых отмечаются выраженные структурные изменения. В настоящее время нет однозначного представления о медикаментозных подходах для разных патотипов синовита при РА. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о целесообразности применения при лимфоидном патотипе ингибиторов CD20 (ритуксимаб) и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6, при миелоидном – ингибиторов ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . В настоящее время идут активные разработки препаратов для воздействия на ФПС. Данные отдельных исследований свидетельствуют о более высокой эффективности при пауцииммунном патотипе ингибиторов ИЛ-6.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, хроническая боль, синовит, патотипы, фибробластоподобный синовиоцит

**Для цитирования:** Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ. Цитологическая таксономия хронической боли при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):138–145.

## CYTOLOGICAL TAXONOMY OF CHRONIC PAIN IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A BRIEF DESCRIPTIVE REVIEW

Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk

Chronic pain is the main manifestation of rheumatoid arthritis (RA), determining the severity of suffering and functional impairment. Although pain in RA is primarily associated with autoimmune inflammation, it can persist against the background of low activity and even remission of the disease. This makes it necessary to search for the causes and peculiarities of the development of chronic pain in RA. It seems that the classification of pain types in RA can help in personalizing approaches to its medication control. In this regard, the evaluation of the relationship between pain and the cellular composition (pathotype) of synovitis in RA is of great interest. Three main pathotypes are known: lymphoid (with predominance of T and B lymphocytes, plasmocytes), myeloid or diffuse-myeloid (with predominance of macrophages, monocytes, granulocytes) and pauci-immune (mainly consisting of fibroblast-like synoviocytes (FLS)). The lymphoid pathotype is characterised by high positivity for rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies, severe RA activity and intense pain, including that associated with polyneuropathy and dysfunctional disorders; the myeloid pathotype is characterized by less severe activity and local nociceptive pain; the pauci-immune pathotype is characterized by moderately severe pain and peripheral hyperalgesia against a background of moderate/low disease activity. The last pathotype can determine chronic pain in seronegative RA and at late stages of the disease, in which marked structural

changes are noted. Currently, there is no clear view on drug approaches for the different pathotypes of synovitis in RA. There is limited evidence for the use of CD20 inhibitors (rituximab) and interleukin (IL) 6 inhibitors in the lymphoid pathotype, and IL-6 and tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors in the myeloid pathotype. Currently, active development of drugs to target FLS is underway. The data of some studies indicate higher efficacy of IL-6 inhibitors in pauci-immune pathotype.

**Key words:** rheumatoid arthritis, chronic pain, synovitis, pathotypes, fibroblast-like synoviocyte

**For citation:** Karateev AE, Polishchuk EYu. Cytological taxonomy of chronic pain in rheumatoid arthritis: A brief descriptive review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):138–145 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-138-145

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное системное аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ), разработка действенного лечения которого до настоящего времени представляет серьезную проблему для медицинской науки. Хотя в распоряжении ревматологов имеется большое число фармакологических средств, способных воздействовать на основные патогенетические механизмы развития этой болезни – такие как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы янус-киназ (иJAK, Janus kinase), тем не менее, полного терапевтического успеха при РА удается добиться лишь примерно у 50–60% пациентов. Неудачи терапии заставили ведущих экспертов обсуждать тему «сложного для лечения» (D2T, difficult-to-treat) РА, к которому относятся случаи неэффективности как минимум двух последовательно назначенных ГИБП с разным механизмом действия или иJAK. К данной категории могут быть отнесены 10–15% больных РА [1–3].

Одной из ведущих проблем, определяющих недостаточный ответ на терапию при РА, является сложность эффективного контроля наиболее тягостных симптомов РА, описываемых как «параметры, оцениваемые самим пациентом» (ПОСП) – боли, утомляемости, нарушения функции, психоэмоциональных проблем, инсомнии и др. Ведущее значение среди ПОСП принадлежит, несомненно, хронической боли, которая вносит наибольший негативный вклад в ухудшение самочувствия пациентов с РА, тем самым определяя субъективную составляющую активности болезни [4, 5].

По данным серии исследований, не менее половины больных РА испытывают умеренную или выраженную боль ( $\geq 4$  баллов по числовой рейтинговой шкале или  $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), 50–60% пациентов нуждаются в регулярном использовании анальгетиков, в основном нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [6–8].

Боль при РА имеет сложный патогенез, который включает не только активацию и сенситизацию периферических болевых рецепторов за счет аутоиммунного воспаления, но и прямое повреждение элементов соматосенсорной системы, а также развития системной гиперчувствительности и ноцицептивной дисфункции. Этим объясняется феномен «невоспалительной» боли – сохранение болевых ощущений у пациентов с РА, у которых удачно подобранная патогенетическая терапия позволила добиться значительного снижения воспалительной активности [9–11]. Согласно данным серии исследований, частота «резидуальной» боли у пациентов с РА, достигших ремиссии/низкой воспалительной активности (НВА), колеблется от 12,5 до 47,3% [12, 13]. При этом у 20–25% пациентов с РА имеется клиника распространенной боли или типичная картина фибромиалгии [10, 14].

Очевидно, что успешное лечение боли при РА возможно лишь при четком понимании ее природы,

что делает возможным эффективную персонификацию терапевтических подходов. И здесь очень важным представляется поиск объективного биологического маркера, который позволил бы провести систематизацию боли в зависимости от преобладающего механизма развития, ее клинических характеристик и целесообразности применения тех или иных фармакологических и нефармакологических методов терапии [15].

Таким маркером может стать гистологическая картина синовиальной оболочки (СО) пораженных суставов, отражающая характер и этапы развития иммунопатологического процесса при РА [16]. Так, на ранней стадии заболевания выделяют как минимум три варианта синовита, представленные преимущественно лимфомиелоидной, миелоидной и пауцииммунной инфильтрацией. При этом каждый из соответствующих патотипов РА характеризуется особенностями как локальных, так и системных проявлений заболевания [17].

### Лимфоциты и боль

Лимфоидная инфильтрация СО, представленная основными типами лимфоцитов (ЛФЦ) – Т-клетками (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>), В-клетками (CD20, CD19) и плазмощитками (CD138), – является специфическим проявлением аутоиммунного процесса, характерного для РА. Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>), отвечающие за развитие неспецифических (Th1, Th2, T helpers) и особенно аутоиммунных реакций (Th17), играют ключевую роль в патогенезе ранних стадий РА. Активация CD4<sup>+</sup> происходит при контакте с антиген-презентирующими клетками (АПК; дендритными клетками, макрофагами, юными В-ЛФЦ), представляющими аутоантигены, источником которых являются подвергшиеся посттравматическим изменениям (цитруллинирование, карбонилирование) белки соединительной ткани. Избыточная адаптивная реакция иммунной системы, возникающая на фоне врожденных дефектов иммунной регуляции (носительство генов «общего эпитопа» HLA-DR, особенно *HLA-DRB1\*01* и *HLA-DRB1\*04*, дефицит Т-регуляторных клеток – CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> T<sub>рег</sub>), приводит к неконтролируемому синтезу аутоантител к цитруллинированным пептидам (таких, как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)) и Fc-фрагменту IgG (ревматоидный фактор (РФ)) [18–21].

Фиксация аутоантител на поверхности клеток СО сопровождается активацией комплемента, металлопротеиназ, хемотаксисом и атакой цитотоксических Т-ЛФЦ (CD8<sup>+</sup>), клеток моноцитарного и миелоидного ряда (нейтрофилов, базофилов, эозинофилов). Разрушенные в ходе аутоиммунной агрессии клетки и межклеточный матрикс (МКМ) формируют пул клеточных «обломков» (молекулярный комплекс повреждения (DAMP, damage-associated molecular pattern)), вызывающий мощную вторичную стимуляцию иммунной системы, с каскадной гиперпродукцией

цитокинов и локальной пролиферацией лимфоидной ткани [18, 22, 23].

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование и РНК-секвенирование позволяют выделить как минимум по четыре типа Т- и В-ЛФЦ, составляющих лимфоидный инфильтрат СО при РА. Для Т-ЛФЦ это хелперы (CD4<sup>+</sup>), цитотоксические клетки (CD8<sup>+</sup>), Т-клетки памяти (CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>) и T<sub>рег</sub> (CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>); для В-ЛФЦ – навигные В-клетки, В-клетки памяти (CD27<sup>+</sup>), аутоиммунно-ассоциированные В-клетки (ABC, autoimmunity-associated В cells; продуцирующие аутоантитела) и плазмобласты/плазмоциты (CD27<sup>++</sup>, CD138<sup>+</sup>). Кроме этого, лимфоидная составляющая синовита при РА включает натуральные киллеры (NK, natural killers) в виде двух субтипов – CD16, CD56<sup>bright</sup> и CD16<sup>-</sup>, CD56<sup>dim</sup> [16, 17, 24].

Большая масса продуцентов аутоантител – ABC и плазмоциты – поддерживают высокий уровень аутоиммунной агрессии и системного воспаления, сопровождающегося гиперпродукцией цитокинов (ИЛ-1β, фактор некроза опухоли (ФНО) α, ИЛ-6, ИЛ-17, интерферон (ИНФ) γ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и др.), хемокинов (CXCL8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL10 и др.), медиаторов воспаления – простагландина (ПГ) E2, лейкотриена (ЛТ) B4, фактора роста нервов (ФРН), брадикинина, субстанции P и др. В сочетании с DAMP эти биологически активные субстанции формируют «воспалительный суп», в который оказываются погруженными ноцицепторы, широко представленные в СО и надкостнице. Таким образом, ассоциированный с лимфоидной инфильтрацией воспалительный процесс сопровождается мощной ноцицептивной афферентацией, которую усиливает гиперсенситизация болевых рецепторов, вызванная DAMP, цитокинами и медиаторами воспаления [25, 26].

Помимо аутоиммунной агрессии, боль при лимфоидной инфильтрации может возникнуть вследствие синтеза провоспалительных цитокинов Т-ЛФЦ в процессе их активации и взаимодействия с макрофагами и В-ЛФЦ. Так, Th1 и Th17 продуцируют такие цитокины, как ФНО-α, ИЛ-17, ИНФ-γ и ГМ-КСФ, способные вызывать стойкую активацию и сенситизацию болевых рецепторов [19–21].

В классической работе F. Humbu и соавт., которые оценили цитологический состав биоптата СО у 144 пациентов с ранним РА, число пациентов с лимфомиелоидной инфильтрацией составило 39%. У этих лиц существенно чаще отмечались серопозитивность по АЦЦП и наиболее яркая клиника болезни: оценка активности болезни пациентом по ВАШ – 67,6±24,0 мм; DAS28 (Disease Activity Score 28) – 6,2±1,3; С-реактивный белок (СРБ) – 28,4±33,1 мг/л [17]. Сходные данные были получены в недавно опубликованном исследовании L. De Stefano и соавт., сравнивших гистологические и ИГХ параметры биоптатов СО у 43 РФ- и АЦЦП-позитивных и 35 серонегативных пациентов с РА. Первая группа характеризовалась более высокой активностью и большей частотой лимфомиелоидной инфильтрации, сопровождающейся высоким уровнем CXCL13 (хемоаттрактант В-ЛФЦ) [27].

Системное аутоиммунное воспаление, поддерживаемое большим объемом активной эктопической лимфоидной ткани в синовии, способствует «подключению» центральных механизмов формирования хронической боли. Стойкая периферическая ноцицептивная афферентация приводит к накоплению в периневральном пространстве

ионов K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> и нейротрансмиттеров, что запускает реакцию нейроглии в виде «асептического нейронального воспаления». При этом повышение плазменной концентрации цитокинов (в частности ИЛ-6) способно оказывать дополнительное активирующее влияние на резидентные макрофаги и астроциты глиальной ткани. Провоспалительный сигнал от цитокинов передается через гематоэнцефалический барьер путем взаимодействия последних с рецепторами эндотелия vasa nervorum. Активация глиальных клеток (которые становятся источником провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления) и стойкая деполаризация мембраны аксонов, связанная с болевой афферентацией, приводят к нейропластическим изменениям – открытию потенциал- (VGSCs, VGKCs, VGCCs) и лигандзависимых (NMDA, AMPA, P2X, P2Y) трансмембранных ионных каналов. Это сопровождается снижением трансмембранного потенциала действия и повышением чувствительности нейронов ноцицептивной системы к периферическим стимулам (феномен центральной сенситизации) [25, 26, 28].

Следует также учесть возможность развития аутоиммунной атаки на нервные клетки. Так, в последнее время активно обсуждается роль ткань-специфических аутоантител (таких как анти-NMDAR, анти-GlyR, анти-AQP4 и др.) и хронического воспаления в развитии наиболее распространенных расстройств ноцицептивной системы – т. н. «аутоиммунного автономного дисфункционального синдрома», включающего фибромиалгию (ФМ), миалгический энцефаломиелит (синдром хронической усталости), комплексный региональный болевой синдром и др. [29–31]. При этом распространенность дисфункциональных нарушений при РА значительно выше в сравнении с популяцией. Так, проведенный S.J. Duffield и соавт. [14] метаанализ 29 исследований показал, что частота ФМ при РА достигает 21%. Наличие этого заболевания ассоциировалось со значительно более высокой интенсивностью боли и уровнем активности РА по DAS28. При этом популяционная распространенность ФМ составляет всего 2–3%.

Прямое повреждение соматосенсорной системы при РА, сопровождающееся развитием полиневропатии, может быть характерным проявлением системного ревматоидного васкулита с вовлечением vasa nervorum [32, 33]. Роль аутоиммунного процесса и В-ЛФЦ в развитии данной патологии подтверждается эффективностью анти-CD20 препарата ритуксимаба (РТМ) при различных аутоиммунных невропатиях [34].

### Моноциты и боль

Клетки моноцитарного ряда, прежде всего резидентные макрофаги синовиальной ткани, являются первым звеном развития аутоиммунного процесса при РА. В норме резидентные макрофаги (CD68/CD163) формируют плотную выстилку синовии, выполняя принципиально важную функцию регуляторов гомеостаза и неспецифического иммунного барьера. В дебюте РА эти клетки выступают в роли ведущего АПК, осуществляют фагоцитоз цитруллинированных и карбонилированных белков соединительной ткани, а затем представляют антигенные компоненты последних в связке с белками главного комплекса гистосовместимости и рецепторами CD80/CD86 для активации (ко-стимуляции) Т-хелперов (Th1). Взаимодействие макрофагов с клеточным детритом (DAMP) осуществляется

через Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll like receptors). При этом активация резидентных макрофагов сопровождается синтезом ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов. Последние – CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и CXCL13 – являются мощными хемоаттрактантами, вызывающими направленное перемещение в область формирующегося воспаления моноцитов и миелоидных клеток (нейтрофилов, базофилов, эозинофилов) периферической крови [18, 35–37].

Моноциты, в свою очередь, дифференцируются в классические (CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) и промежуточные (CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) M1-макрофаги – центральную фигуру на поле неспецифического воспаления, один из наиболее важных компонентов паннуса и источников провоспалительных цитокинов. Формирование инфламмасом (NLRP1, 3, 4) позволяет M1-макрофагам продуцировать большое количество ИЛ-1 $\beta$ ; помимо этого, они становятся основным источником синтеза ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Моноциты и клетки миелоидного ряда под воздействием провоспалительных цитокинов осуществляют продукцию основных провоспалительных медиаторов – ПГ E2, ЛТ B4, ФРН, фосфатидилинозитола (ФИТ), 5-гидроксиэйкозотетраеновой кислоты (5(S)-HETE, 5-hydroxyeicosatetraenoic acid) и др. [18, 35–37].

Эти субстанции являются мощными аллогенами. Прямая активация ноцицепторов происходит при их контакте с расположенными на мембране аксона рецепторами и последующим запуском соответствующих внутриклеточных сигнальных путей (ВСП): ИЛ-1 $\beta$  (ось IL-1 $\beta$ R – p38/MAPK), ФНО- $\alpha$  (ось TNFR1 – p38/MAPK), ПГ E2 (ось EP1-4 – PKA/PKC), ЛТ B4 (ось BLT1 – PKC), ФРН (ось TRKA – p38, PI3K/SRC), ФИТ (ось PtdIns(4,5)P2 – DAG/Ins(1,4,5)P3), брадикинин (ось B2R – PKC). Соответственно, трансдукция афферентного сигнала осуществляется путем активации указанными выше ВСП трансмембранных ионных каналов – TRPV1 (ваниллоидного рецептора), TRPA1, Na<sub>v</sub>1.8 и Na<sub>v</sub>1.9, открытие которых определяет перемещение ионов Na<sup>+</sup> внутрь аксона [4, 37].

Помимо прямой активации болевых рецепторов, как было отмечено выше, провоспалительные цитокины, хемокины и медиаторы вызывают их сенсибилизацию, снижающую болевой порог и способствующую усилению интенсивности болевых ощущений.

Однако формирование миелоидной инфильтрации СО при РА носит в целом неспецифический характер. При лимфомиелоидном патотипе синовита, когда имеется интенсивная продукция аутоантител, в частности АЦЦП и РФ, стимулированными Th17 В-клетками (АВС и плазмощитыми), активность моноцитов и миелоидных клеток постоянно «подстегивается» интенсивным аутоиммунным процессом. Однако при отсутствии выраженной активации лимфоидной ткани (в классическом варианте – при серонегативном РА) миелоидный инфильтрат менее агрессивен. Подтверждением этого является упомянутая выше работа F. Humby и соавт. [17]. Среди 144 обследованных пациентов с ранним РА 34% имели диффузно-миелоидный патотип. Этот вариант РА сопровождался менее высокой системной активностью в сравнении с лимфомиелоидным патотипом: оценка активности болезни пациентом по ВАШ составила 62,9 $\pm$ 26,2 мм, DAS28 – 5,3 $\pm$ 1,5, СРБ – 13,3 $\pm$ 19,3 мг/л.

Необходимо отметить, что макрофаги являются одними из главных эффекторных клеток при остеоартрите (ОА).

В серии работ обсуждается роль активации этих клеток и их поляризации с сторону преобладания «классических» (M1) над «альтернативными» (M2) как одного из центральных элементов персистенции синовита и развития хронической боли при этом заболевании. Важную роль в данном процессе играет DAMP (прежде всего выполняющие роль аутоантигенов «обломки» коллагена), вызывающий активацию TLR<sub>1-4</sub>-макрофагов через ось NF- $\kappa$ B/IKK [38–40]. Очевидно, что данный механизм может иметь серьезное значение и для развития хронической боли у пациентов с РА, у которых остеодеструктивный процесс приводит к грубым деформациям суставов («вторичный ОА») и может способствовать сохранению симптомов даже при подавлении системного аутоиммунного воспаления.

### Синовиальные фибробласты и боль

Как было отмечено выше, одной из серьезных проблем ведения пациентов с РА является определение причин и методов терапевтического воздействия при «резидуальной», «невоспалительной» боли, которая сохраняется даже при достижении формальной ремиссии/НВА. В настоящее время многие эксперты связывают этот феномен с субъективным изменением восприятия боли, гиперчувствительностью ноцицептивной системы, вызванной центральной сенсибилизацией, и ее крайним клиническим выражением – ФМ, а также психоэмоциональными нарушениями (депрессией, тревогой, катастрофизацией) [11–13]. Однако данная проблема может иметь под собой и вполне объективную причину. Это особый патотип синовита, характеризующийся относительно низкой выраженностью воспаления и преобладанием в составе инфильтрата особой популяцией клеток – фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС) [24].

Это клетки мезенхимального происхождения, имеющие много общего с фибробластами, в частности обладающие способностью синтезировать несколько типов коллагена. В норме ФПС выполняют каркасную и метаболическую функцию, поддерживая устойчивость СО, синтезируя гиалуроновую кислоту и ряд протеогликанов – в частности люмбрицин, а также компоненты МКМ (фибронектин) [41, 42].

При РА ФПС под влиянием синтезируемых макрофагами и миелоидными клетками факторов роста – трансформирующего фактора роста (ТФР) и фактора роста фибробластов (ФРФ), а также провоспалительных цитокинов приобретают возможности активной пролиферации и инвазии в окружающие ткани. Последнее определяется способностью ФПС синтезировать металлопротеиназы (ММП-1, 3, 13), молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, кадгерин-1 и интегрин) и RANKL. ФПС вместе с макрофагами формирует основу паннуса, разрушающего субхондральную кость и хрящ. Ряд авторов сравнивает агрессивное поведение ФПС при РА, у которых значительно повышаются пролиферативный потенциал и устойчивость к апоптозу со свойствами опухолевой ткани [18, 43–45].

ИГХ позволяет выделить несколько фенотипов ФПС, экспрессирующих CD55, CD90 и CD248. Эти поверхностные белковые структуры дают возможность дифференцировать ФПС в клеточном инфильтрате [24, 44, 45].

ФПС становятся активными продуцентами цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ГМ-КСФ и др.), хемокинов

(MCP1, CCL5, CCL8, CXCL5, CXCL10, CXCL12 и др.), медиаторов воспаления (в т. ч. ПГ E2) и факторов роста – ТФР, ФРФ и сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР). В свою очередь, локальное повышение концентрации СЭФР, связанное с гиперплазией ФПС, создает условия для неoангиогенеза с прорастанием в паннус тонких, хаотично ориентированных кровеносных сосудов [46–48]. Кроме этого, ФПС продуцируют хемоаттрактанты нервной ткани, такие как нетрин-4, вызывающие направленный рост аксонов в область паннуса. Разрастание тонких немиелинизированных С-волокон аксонов (спраутинг), синтезирующих нейротрофические факторы и медиаторы боли – ФРН, субстанцию Р, кальцитонин-ген родственный пептид (КГРП) – существенно снижает болевой порог пораженного сустава. В этой ситуации интенсивная боль может возникать даже при низкой выраженности синовиального воспаления [46–48]. Это наглядно демонстрирует работа F. Humby и соавт. [17]: при пауцииммунном патотипе синовита (он был выявлен у 26,4% пациентов), характеризующимся преобладанием ФПС и низкой концентрацией лимфоидных элементов, отмечалась наиболее низкая активность РА в сравнении с лимфомиелоидным и миелоидным патотипами: DAS28 –  $4,9 \pm 1,4$ , СРБ –  $7,7 \pm 27,7$  мг/л. Однако субъективная оценка активности болезни пациентом была достаточно высокой: ВАШ –  $58,1 \pm 25,8$ .

В этом плане большой интерес представляет исследование Z. Vai и соавт. [48], оценивших с помощью искусственного интеллекта экспрессию 815 генов (РНК-секвенирование) в образцах биопсии 22 пациентов с ранним РА и низкой воспалительной активностью и 165 пациентов с поздними стадиями РА, перенесших эндопротезирование. Полученные данные показали ассоциацию боли с инфильтрацией ФПС, а также концентрацией нетрина-4 и КГРП.

Как и макрофаги, фибробласты и ФПС являются ведущей популяцией клеток, определяющих персистенцию синовита при ОА. Фибробласты выступают здесь в роли продуцентов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и CXCL8, а также как АПК, поддерживающие активность Th1. Повышение плазменной концентрации ФРФ является предиктором деструкции хряща и более быстрого прогрессирования ОА. Кроме этого, ФПС активно синтезируют ПГ E2 и NO, определяя тем самым возбуждение и сенситизацию ноцицепторов [49–51]. Соответственно, при РА гиперплазия ФПС также способна поддерживать хроническую боль у пациентов с грубыми структурными изменениями, даже при отсутствии локальной и системной воспалительной активности [52].

#### Хроническая боль при ревматоидном артрите: выбор терапевтической «мишени»

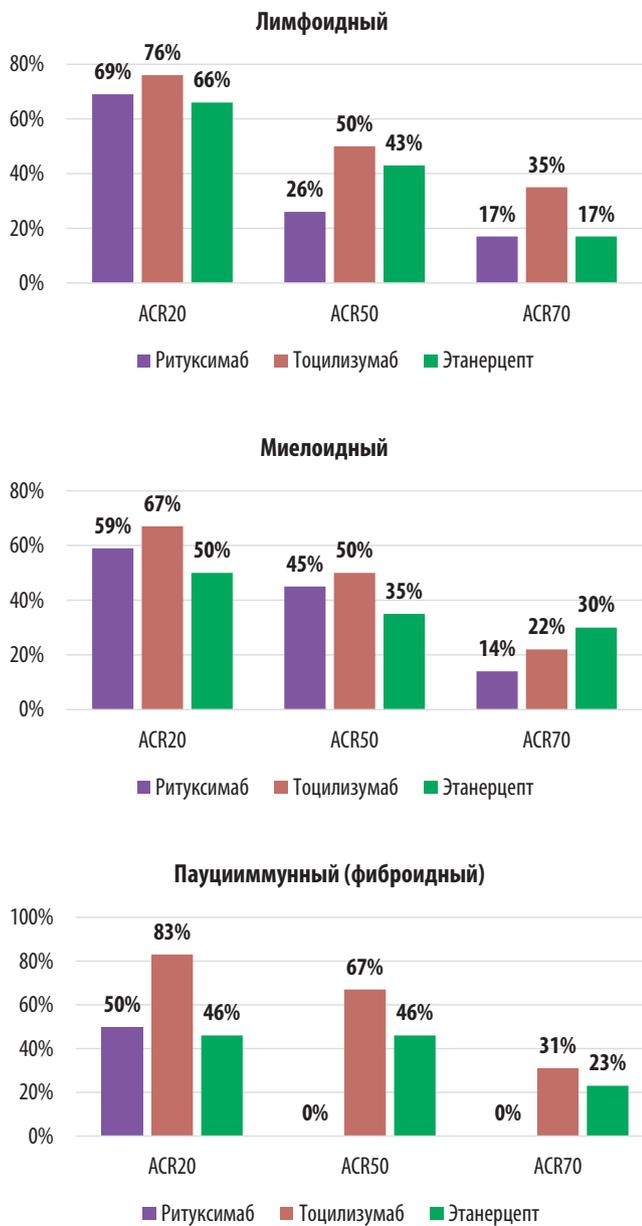
Выделение патотипов синовита преследует цель оптимизации лечения. Это касается как снижения активности заболевания, так и устранения его основных симптомов. Можно предположить, что при преобладании лимфоидных элементов в качестве базисной терапии было бы целесообразно использовать анти-В-клеточную терапию (РТМ), при миелоидной инфильтрации – препараты, снижающие активность макрофагов (например, ингибиторы ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6). Примером такого подхода стало рандомизированное клиническое исследование (РКИ)

R4RA, в ходе которого оценивался результат лечения РТМ и тоцилизумабом (ТЦЗ) у 164 больных РА с недостаточной эффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$  в зависимости от гистологической характеристики синовита («бедный» или «богатый» В-клетками по данным РНК-секвенирования). Однако результаты РКИ не показали преимущества РТМ у пациентов с «богатой» В-ЛФЦ СО: число пациентов с динамикой CDAI (Clinical Disease Activity Index)  $\geq 50\%$  (первичная конечная точка) через 16 недель составило 50% и 48% соответственно. В группе с «бедной» В-ЛФЦ СО ТЦЗ был существенно эффективнее ритуксимаба: число «ответчиков» составило 63% и 36% соответственно ( $p=0,035$ ) [53].

Близкий результат был показан в двух РКИ – STRAP и STRAP-EU, – участниками которых стали 223 ГИБП-наивных пациента с РА, которым были назначены РТМ, ТЦЗ и этанерцепт (ЭТЦ), а результат оценивался исходя из гистологической характеристики СО. Как и в РКИ R4RA, «богатая» В-ЛФЦ СО не обеспечила более высокий эффект РТМ достижение 20%-го улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20, American College of Rheumatology) (первичная конечная точка) составило в данной подгруппе 68%, 78% и 70% соответственно. При оценке эффекта по разным патотипам синовита при использовании РТМ, ТЦЗ и ЭТЦ у пациентов с лимфомиелоидной инфильтрацией ACR20 был достигнут в 69%, 66% и 76% случаев, у пациентов с миелоидной инфильтрацией – в 59%, 67% и 50%, у пациентов с пауцииммунной инфильтрацией – в 50%, 83% и 46%. Динамика боли в среднем была выше в группе ТЦЗ:  $-34,0$  (95%-й доверительный интервал (95% ДИ):  $-41,0$ ;  $-27,1$ );  $-46,5$  (95% ДИ:  $-53,3$ ;  $-39,7$ ) и  $-38,2$  (95% ДИ:  $-45,1$ ;  $-31,4$ ) мм по ВАШ соответственно. Как видно из данных РКИ STRAP и STRAP-EU, ингибитор ИЛ-6 давал наилучший результат при пауцииммунном варианте синовита. Напротив, эффект РТМ и ЭТЦ в этой подгруппе оказался самым низким (рис. 1) [54].

Очень интересные данные в отношении действия ингибиторов ФНО- $\alpha$  были представлены в работе A. Nerviani и соавт. [55], которые оценили действие цертулизумаба пегол (ЦЗМ) у 37 больных РА в зависимости от патотипа синовита. Через 12 нед. число «ответчиков» (снижение DAS28  $\geq 1,2$ ) составило при лимфоидной инфильтрации 83,3%, при миелоидной – 83,3%, при пауцииммунной – 28,6% ( $p=0,022$ ). Любопытно, что при последнем варианте синовита выраженность боли исходно была выше:  $63,9 \pm 27,9$ ;  $54,7 \pm 25,2$  и  $87,2 \pm 16,6$  мм по ВАШ. Динамика болевых ощущений при пауцииммунном варианте синовита также была самой низкой: уровень боли через 12 нед. терапии ЦЗМ составил  $34,3 \pm 24,9$ ;  $22,0 \pm 21,0$  и  $67,2 \pm 24,6$  мм по ВАШ ( $p=0,008$ ).

В настоящее время нет доступных препаратов, способных подавлять ФПС. Из имеющихся в распоряжении ревматологов лекарственных средств теоретически могут быть значимы ингибиторы ИЛ-6 и ингибиторы Янус-киназ, способные блокировать провоспалительные сигналы ИЛ-6 и ИНФ- $\gamma$ , опосредованно стимулирующие активность этих клеток. Следует отметить, что, по данным ряда РКИ, использование ингибиторов ИЛ-6 позволяет эффективно снижать боль и психоэмоциональные нарушения при РА, в т. ч. у пациентов с низкой системной воспалительной активностью [56].



**Рис. 1.** Эффективность ритуксимаба, тоцилизумаба и этанерцепта при различных патотипах синовита при ревматоидном артрите, курс 16 недель (данные рандомизированных клинических исследований STRAP и STRAP-EU, адаптировано из [54]): ACR20, ACR50, ACR70 – 20%-е, 50%-е, 70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology)

Определенный интерес для контроля боли, связанной с активностью ФПС, также может представлять сприфермин (rhFGF18, рекомбинантный ФРФ18), который обладает способностью нормализовать функцию фибробластов [57]. В последние годы были проведены РКИ, оценивающие эффективность сприфермина при ОА. Результаты их оказались неоднозначными, хотя данный препарат хорошо переносился и не вызывал серьезных нежелательных реакций. Два препарата, специально разработанные для блокады эффектов ФПС – ингибитор кадгерина 11 (RG6125), интегрин  $\alpha$ -9 (ASP5094) – не показали действенного результата в ходе клинических испытаний [58, 59]. Однако поиск продолжается, и сегодня проводятся

исследования еще нескольких перспективных средств для терапевтического воздействия на ФПС – селициклиба (ингибитора циклинзависимой киназы CDK), ингибитора IRAK4 (PF-06650833) [58, 59] и ингибиторов Wnt-сигнального пути (в частности лорецививинта) [60].

### Заключение

Оценка гистологической сигнатуры синовита при РА представляет большой интерес в плане обоснования выбора таргетной терапии. При этом лечение должно быть направлено не только на подавление активности заболевания, но и на эффективный контроль его основных клинических проявлений – прежде всего боли. В настоящее время могут быть выделены как минимум три патотипа поражения СО (рис. 2). Первый из них характеризуется преобладанием Т- и В-ЛФЦ; при этом отмечаются явная аутоиммунная агрессия, яркая клиническая картина и интенсивные болевые ощущения. Причиной развития хронической боли при лимфоидном патотипе является не только активный артрит, но и поражение нервной системы вследствие системного васкулита, а также связанная с системным воспалением дисфункция ноцицептивной системы. Второй патотип проявляется преобладанием моноцитарной и миелоидной инфильтрации; ключевой фигурой здесь выступают М1-макрофаги. В данном случае отмечается классическая ноцицептивная боль, связанная с локальным поражением сустава и околосуставных структур.

Преобладающие клетки		
Т- и В-лимфоциты, плазматциты	Моноциты и гранулоциты	Фибробласто-подобные синовиоциты
Интенсивная боль, связанная с аутоиммунной агрессией на фоне высокой воспалительной активности при РФ+ и АЦЦП+ РА. Возможно развитие невропатической боли на фоне системного васкулита и дисфункциональной боли, связанной с влиянием системного воспаления на ноцицептивную систему.	Умеренная/выраженная локальная ноцицептивная боль, воспалительная гипералгезия на фоне умеренной воспалительной активности.	Умеренная/выраженная локальная боль на фоне умеренной/слабой воспалительной активности. Гипералгезия, связанная с неопангенезом и спруаингом нервных волокон. Характерна для серонегативного РА и поздних стадий заболевания с выраженными структурными изменениями.

**Рис. 2.** Таксономия хронической боли при ревматоидном артрите (РА) в зависимости от преобладающего клеточного состава синовита: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинринованному пептиду

Третий вариант поражения СО связан с загадочными ФПС; при этом речь идет о локальной боли и выраженной гипералгезии на фоне умеренно или слабо выраженного локального и системного воспаления. Данный патотип представляется наиболее значимым при серонегативном РА и на поздних стадиях заболевания, когда имеются выраженные структурные изменения, но системная активность практически отсутствует.

В настоящее время нет четко обозначенной стратегии терапии в зависимости от патотипов синовита. Тем не менее, на основании имеющихся данных возможно предположить целесообразность назначения при лимфоидном варианте РТМ и ингибиторов ИЛ-6, при миелоидном — ингибиторов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Специфических подходов

для подавления активности ФПС пока не разработано, однако наилучшим образом при пауцииммунном варианте синовита зарекомендовали себя ингибиторы ИЛ-6.

#### 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. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-227. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):363-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
2. Smolen JS. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: A paradigm in medicine. *J Autoimmun*. 2020;110:102425. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102425
3. Hofman ZLM, Roodenrys NMT, Nikiphorou E, Kent AL, Nagy G, Welsing PMJ, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: What have we learned and what do we still need to learn? *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(1):65-73. doi: 10.1093/rheumatology/keae544
4. Rutter-Locher Z, Kirkham BW, Bannister K, Bennett DL, Buckley CD, Taams LS, et al. An interdisciplinary perspective on peripheral drivers of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(11):671-682. doi: 10.1038/s41584-024-01155-z
5. Alciati A, Di Carlo M, Siragusanu C, Palumbo A, Masala IF, Atzeni F. Effect of biological DMARDs and JAK inhibitors in pain of chronic inflammatory arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(10):1311-1322. doi: 10.1080/14712598.2022.2130243
6. Mathias K, Amarnani A, Pal N, Karri J, Arkfeld D, Hagedorn JM, et al. Chronic pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021 ;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0
7. Mease PJ, Liu M, Rebello S, Kang H, Yi E, Park Y, et al. Comparative disease burden in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or axial spondyloarthritis: Data from two Corrona registries. *Rheumatol Ther*. 2019;6(4):529-542. doi: 10.1007/s40744-019-00172-9
8. Albrecht K, Marschall U, Callhoff J. Verordnung von Schmerzmitteln bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen in Deutschland: Eine Analyse von Abrechnungsdaten [Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis]. *Z Rheumatol*. 2021;80(3):243-250 (In German). doi: 10.1007/s00393-021-00962-z
9. Khot S, Tackley G, Choy E. How to distinguish non-inflammatory from inflammatory pain in RA? *Curr Rheumatol Rep*. 2024;26(12):403-413. doi: 10.1007/s11926-024-01159-4
10. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The biology of pain: Through the rheumatology lens. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(5):650-660. doi: 10.1002/art.42429
11. Azizoddin DR, Olmstead R, Anderson KA, Hirz AE, Irwin MR, Gholizadeh S, et al. Socioeconomic status, reserve capacity, and depressive symptoms predict pain in rheumatoid arthritis: An examination of the reserve capacity model. *BMC Rheumatol*. 2024;8(1):46. doi: 10.1186/s41927-024-00416-4
12. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423
13. Motyl G, Krupka WM, Maślińska M. The problem of residual pain in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Reumatologia*. 2024;62(3):176-186. doi: 10.5114/reum/189779
14. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112
15. Sharma SD, Bluett J. Towards personalized medicine in rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2024;16:89-114. doi: 10.2147/OARRR.S372610
16. Bykerk VP. Clinical implications of synovial tissue phenotypes in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;10:1093348. doi: 10.3389/fmed.2023.1093348
17. Humby F, Lewis M, Ramamoorthi N, Hackney JA, Barnes MR, Bombardieri M, et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):761-772. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214539
18. Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2022;55(12):2255-2270. doi: 10.1016/j.immuni.2022.11.009
19. Wang Z, Zhang J, An F, Zhang J, Meng X, Liu S, et al. The mechanism of dendritic cell-T cell crosstalk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):193. doi: 10.1186/s13075-023-03159-8
20. Gao A, Zhao W, Wu R, Su R, Jin R, Luo J, et al. Tissue-resident memory T cells: The key frontier in local synovitis memory of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2022;133:102950. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102950
21. Harris KM, Clements MA, Kwilas AJ, Watkins LR. T cell transgressions: Tales of T cell form and function in diverse disease states. *Int Rev Immunol*. 2022;41(5):475-516. doi: 10.1080/08830185.2021.1921764
22. Wu F, Gao J, Kang J, Wang X, Niu Q, Liu J, et al. B cells in rheumatoid arthritis: Pathogenic mechanisms and treatment prospects. *Front Immunol*. 2021;12:750753. doi: 10.3389/fimmu.2021.750753
23. Singh A, Behl T, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Naved T, et al. Mechanistic insights into the role of B cells in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2021;99:108078. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108078
24. Asif Amin M, Fox DA, Ruth JH. Synovial cellular and molecular markers in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(4):385-393. doi: 10.1007/s00281-017-0631-3
25. Iyer P, Lee YC. Why it hurts: The mechanisms of pain in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021;47(2):229-244. doi: 10.1016/j.rdc.2020.12.008
26. McWilliams DF, Walsh DA. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 107(5)):94-101.
27. De Stefano L, Bugatti S, Mazzucchelli I, Rossi S, Xoxi B, Bozzalla Cassione E, et al. Synovial and serum B cell signature of autoantibody-negative rheumatoid arthritis vs autoantibody-positive rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(5):1322-1331. doi: 10.1093/rheumatology/kead378
28. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid

- arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):17-33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7
29. Mahroum N, Shoenfeld Y. Autoimmune autonomic dysfunction syndromes: Potential involvement and pathophysiology related to complex regional pain syndrome, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, silicone breast implant-related symptoms and post-COVID syndrome. *Pathophysiology.* 2022;29(3):414-425. doi: 10.3390/pathophysiology29030033
  30. Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: Syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain.* 2018;141(1):13-36. doi: 10.1093/brain/awx189
  31. Noh ASM, Ismail CAN. A review on chronic pain in rheumatoid arthritis: A focus on activation of NR2B subunit of N-methyl-D-aspartate receptors. *Malays J Med Sci.* 2020;27(1):6-21. doi: 10.21315/mjms2020.27.1.2
  32. Di Carlo M, Di Battista J, Cipolletta E, Okano T, Chiorrini R, Smerilli G, et al. Is active synovitis of metacarpophalangeal joints a neuropathic condition in rheumatoid arthritis patients? Results from an ultrasound study of palmar digital nerves. *J Clin Med.* 2024;13(6):1599. doi: 10.3390/jcm13061599
  33. Naum R, Gwathmey KG. Autoimmune polyneuropathies. *Handb Clin Neurol.* 2023;195:587-608. doi: 10.1016/B978-0-323-98818-6.00004-2
  34. Chaganti S, Hannaford A, Vucic S. Rituximab in chronic immune mediated neuropathies: A systematic review. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(8):621-627. doi: 10.1016/j.nmd.2022.05.013
  35. Salnikova DI, Nikiforov NG, Postnov AY, Orekhov AN. Target role of monocytes as key cells of innate immunity in rheumatoid arthritis. *Diseases.* 2024;12(5):81. doi: 10.3390/diseases12050081
  36. Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, Soldano S. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis. *Front Immunol.* 2022;13:867260. doi: 10.3389/fimmu.2022.867260
  37. Vasconcelos DP, Jabangwe C, Lamghari M, Alves CJ. The neuro-immune interplay in joint pain: The role of macrophages. *Front Immunol.* 2022;13:812962. doi: 10.3389/fimmu.2022.812962
  38. Zhao K, Ruan J, Nie L, Ye X, Li J. Effects of synovial macrophages in osteoarthritis. *Front Immunol.* 2023;14:1164137. doi: 10.3389/fimmu.2023.1164137
  39. Luo H, Li L, Han S, Liu T. The role of monocyte/macrophage chemokines in pathogenesis of osteoarthritis: A review. *Int J Immunogenet.* 2024;51(3):130-142. doi: 10.1111/iji.12664
  40. Yuan Z, Jiang D, Yang M, Tao J, Hu X, Yang X, et al. Emerging roles of macrophage polarization in osteoarthritis: Mechanisms and therapeutic strategies. *Orthop Surg.* 2024;16(3):532-550. doi: 10.1111/os.13993
  41. Maglaviceanu A, Wu B, Kapoor M. Fibroblast-like synoviocytes: Role in synovial fibrosis associated with osteoarthritis. *Wound Repair Regen.* 2021;29(4):642-649. doi: 10.1111/wrr.12939
  42. Damerou A, Rosenow E, Alkhoury D, Buttgerit F, Gaber T. Fibrotic pathways and fibroblast-like synoviocyte phenotypes in osteoarthritis. *Front Immunol.* 2024;15:1385006. doi: 10.3389/fimmu.2024.1385006
  43. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: Key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):233-255. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x
  44. Nygaard G, Firestein GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):316-333. doi: 10.1038/s41584-020-0413-5
  45. Wu Z, Ma D, Yang H, Gao J, Zhang G, Xu K, et al. Fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: Surface markers and phenotypes. *Int Immunopharmacol.* 2021;93:107392. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107392
  46. Mousavi MJ, Karami J, Aslani S, Tahmasebi MN, Vaziri AS, Jamshidi A, et al. Transformation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis; from a friend to foe. *Auto Immun Highlights.* 2021;12(1):3. doi: 10.1186/s13317-020-00145-x
  47. Dong F, Liu Y, Yan W, Meng Q, Song X, Cheng B, et al. Netrin-4: Focus on its role in axon guidance, tissue stability, angiogenesis and tumors. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(5):1663-1683. doi: 10.1007/s10571-022-01279-4
  48. Bai Z, Bartelo N, Aslam M, Murphy EA, Hale CR, Blachere NE, et al. Synovial fibroblast gene expression is associated with sensory nerve growth and pain in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2024;16(742):eadk3506. doi: 10.1126/scitranslmed.adk3506
  49. Han D, Fang Y, Tan X, Jiang H, Gong X, Wang X, et al. The emerging role of fibroblast-like synoviocytes-mediated synovitis in osteoarthritis: An update. *J Cell Mol Med.* 2020;24(17):9518-9532. doi: 10.1111/jcmm.15669
  50. Zhang L, Xing R, Huang Z, Ding L, Zhang L, Li M, et al. Synovial fibrosis involvement in osteoarthritis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:684389. doi: 10.3389/fmed.2021.684389
  51. Wijesinghe SN, Ditchfield C, Flynn S, Agrawal J, Davis ET, Dajas-Bailador F, et al. Immunomodulation and fibroblast dynamics driving nociceptive joint pain within inflammatory synovium: Unravelling mechanisms for therapeutic advancements in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2024;32(11):1358-1370. doi: 10.1016/j.joca.2024.06.011
  52. Boutet MA, Nerviani A, Fossati-Jimack L, Hands-Greenwood R, Ahmed M, Rivellesse F, et al. Comparative analysis of late-stage rheumatoid arthritis and osteoarthritis reveals shared histopathological features. *Osteoarthritis Cartilage.* 2024;32(2):166-176. doi: 10.1016/j.joca.2023.10.009
  53. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellesse F, et al.; R4RA collaborative group. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10271):305-317. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2
  54. Rivellesse F, Nerviani A, Giorli G, Warren L, Jaworska E, Bombardieri M, et al.; STRAP collaborative group. Stratification of biological therapies by pathobiology in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis (STRAP and STRAP-EU): Two parallel, open-label, biopsy-driven, randomised trials. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(11):e648-e659. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00241-2
  55. Nerviani A, Di Cicco M, Mahto A, Lliso-Ribera G, Rivellesse F, Thorborn G, et al. A pauci-immune synovial pathotype predicts inadequate response to TNF $\alpha$ -blockade in rheumatoid arthritis patients. *Front Immunol.* 2020;11:845. doi: 10.3389/fimmu.2020.00845
  56. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олоклизумаба 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 olokizumab 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
  57. Siddiq MAB, Clegg D, Jansen TL, Rasker JJ. Emerging and new treatment options for knee osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2022;18(1):20-32. doi: 10.2174/157339711766621116111738
  58. Tsaltskan V, Firestein GS. Targeting fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;67:102304. doi: 10.1016/j.coph.2022.102304
  59. Qian H, Deng C, Chen S, Zhang X, He Y, Lan J, et al. Targeting pathogenic fibroblast-like synoviocyte subsets in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):103. doi: 10.1186/s13075-024-03343-4
  60. Mueller AA, Zou AE, Marsh LJ, Kemble S, Nayar S, Watts GFM, et al. Wnt signaling drives stromal inflammation in inflammatory arthritis. *bioRxiv.* 2025 Jan 8:2025.01.06.631510. doi: 10.1101/2025.01.06.631510

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

Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>