

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Лиля, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Заместитель главного редактора

Д.А. Сычев, д.м.н., профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории тромбозов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Научный редактор

Ю.А. Олюнин, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидных артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Алексеева, д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Л.И. Алексеева, д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Б.С. Белов, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики отдела воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.И. Бялик, д.м.н., травматолог-ортопед, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, заведующий ревматологическим отделением Городской клинической больницы №2 Владивостока, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист ревматолог Приморского края, Владивосток

И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

А.Е. Каратеев, д.м.н., начальник отдела воспалительных заболеваний суставов, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

2025;19(1)

Т.В. Коротаева, д.м.н., начальник отдела спондилоартритов, заведующая лабораторией псориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

М.М. Костик, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.В. Лапин, к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Минздрава России, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Г.В. Лукина, д.м.н., руководитель отдела ревматологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой протекции внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

А.П. Ребров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

С.О. Салугина, д.м.н., ведущий научный сотрудник детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.А. Таскина, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории остеоартрита отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Н.В. Торопцова, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

П.А. Шестерня, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой протекции внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Н.А. Шостаков, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, медицинский факультет имени Саклера, Тель-Авивский университет, Рамат-Авив, Израиль

А. Баланеску, профессор, Госпиталь Св. Марии, Университет медицины и фармации «Карол Давила», Бухарест, Румыния

Л. Гропна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестемичану, председатель Ассоциации ревматологов Республики Молдова, Кишинев, Молдова

Е. Кухарж, профессор, кафедра внутренних болезней и ревматологии Медицинского университета Силезии, Катовице, Польша

М. Матуччи-Церинич, профессор, Университет Флоренции, Флоренция, Италия

К. Селми, профессор, Университет Милана, Милан, Италия

Г. Тогизбаев, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по постдипломному образованию Министерства здравоохранения Республики Казахстан, председатель ОО «Казахская коллегия ревматологов», заведующий отделением терапии №2 (ревматологии) НИИ Кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер., д. 1,
корп. 58, оф. 45,

Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

*При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.*

*Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов. Ответственность за содержа-
ние рекламы несут рекламодатели.*

*Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия.
ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.*

Современная ревматология. 2025;19(1):1–125

Подписано в печать 14.02.2025
Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» — 70678
<https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/f14098/>

The journal is included in the list of scientific periodicals of the Russian Federation, which are recommended for publishing the main results of dissertations on the scientific degree of Candidate of Science and on the degree of Doctor of Science

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

IT IS A PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL Published since 2007

The journal
is included in the
S C O P U S
a b s t r a c t
d a t a b a s e

EDITOR-IN-CHIEF

Professor A.M. Lila, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Head, Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Professor D.A. Sychev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Thromboinflammation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Scientific Editor

Yu.A. Olyunin, MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

EDITORIAL BOARD

E.I. Alekseeva, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Rheumatology, Research Center for Children's Health; Head, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

L.I. Alekseeva, MD, PhD, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, professor, Department of Rheumatology, Therapeutic Faculty, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

B.S. Belov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Department of Inflammatory Joint Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.I. Byalik, MD, PhD, Traumatologist/Orthopedist, Higher-Category Physician, Leading Researcher, Laboratory for Orthopedic Rheumatology and Rehabilitation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

A.I. Dubikov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, Vladivostok City Clinical Hospital Two; Head, Department of Internal Medicine, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; Principal Freelance Rheumatologist of the Primorsk Territory, Vladivostok

I.A. Zborovskaya, MD, PhD, Professor, Director, A.B. Zborovskiy Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Ministry of Education and Science of Russia, Volgograd

A.E. Karateev, MD, PhD, Head of the Department of Inflammatory Joint Diseases, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

2025;19(1)

T.V. Korotaeva, MD, PhD, Head of the Department of Spondyloarthritis, Head of the Laboratory of Psoriatic Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

M.M. Kostik, MD, PhD, Professor, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

S.V. Lapin, MD, PhD, Head, Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, Ministry of Health of Russia; Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

G.V. Lukina, MD, PhD, Head, Department of Rheumatology A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

T.A. Raskina, MD, PhD, Professor, Head, Department for Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

A.P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head, Department of Hospital Therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov

S.O. Salugina, MD, Leading Researcher, Department of Pediatric Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.A. Taskina, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Osteoarthritis, Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

N.V. Toroptsova, MD, PhD, Head, Laboratory of Osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

P.A. Shesternya, MD, PhD, Professor, Vice-rector for Research, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

N.A. Shostak, MD, PhD, Professor, Head, Acad. A.I. Nesterov Department of Intermediate Level Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, PhD, Professor, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

A. Balanescu, MD, PhD, Professor, St. Mary Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

L. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology, N. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology; Chairman, Association of Rheumatology of the Republic of Moldova, Chisinau, Moldova

E. Kucharz, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

M. Matucci-Cerinic, FRCP, FACR, FBSR, Hon Professor of Rheumatology, the University of Floreence, Florence, Italy

C. Selmi, MD, PhD, Professor, University of Milan, Milan, Italy

G. Togizbayev, MD, PhD, Professor, Chief Freelance Specialist in Postgraduate Education, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Chairman, Kazakh College of Rheumatology; Head, Therapy (Rheumatology) Department Two, Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Плахова А.О., Сороцкая В.Н., Вайсман Д.Ш., Балабанова Р.М.

Ревматоидный артрит: распространенность и заболеваемость в разных странах	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Коломейчук А.А., Ананьева Л.П., Птичкина Л.В., Хелковская-Сергеева А.Н., Казаков Д.О.

Оценка поражения мышц по данным магнитно-резонансной томографии при дерматомиозите и спорадическом миозите с включениями	12
--	----

*Бобкова А.О., Лиля А.М., Каратеев А.Е., Гусева И.А., Самаркина Е.Ю., Шабатина М.В.,
Коновалова Н.В., Варламов Д.А.*

Взаимосвязь генетических особенностей и неэффективности терапии при переключении генно-инженерных биологических препаратов/ингибиторов Янус-киназы у пациентов с ревматоидным артритом	20
--	----

Добровольская О.В., Козырева М.В., Демин Н.В., Феклистов А.Ю., Торощова Н.В.

Композиционный состав тела и состояние скелетных мышц у больных ревматоидным артритом на фоне генно-инженерной биологической терапии	29
--	----

Пядушкина Е.А., Лиля А.М., Яценкова Е.Е., Игнатьева В.И., Деркач Е.В.

Новые возможности терапии системной красной волчанки. Сколько стоит эффект?	35
---	----

*Ананьева Л.П., Старовойтова М.Н., Гайдукова И.З., Лукина Г.В., Зонина Е.В., Елисева Л.В., Фатхуллина Г.Ф.,
Абдулганиева Д.И., Кречикова Д.Г., Кропотина Т.В., Несмеянова О.Б., Виноградова И.Б., Жугрова Е.С., Иванова Л.В.,
Никуленикова Н.Е., Зиганшин О.Р., Плаксина Т.В., Злобин М.В., Грабовецкая Ю.Ю., Сорока Н.Ф., Ершова О.Б.,
Поварова Т.В., Аношенкова О.Н., Луцкий А.А., Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н.,
Фокина Е.А., Порозова А.А., Еремеева А.В.*

Эффективность дивозилимаба в лечении системной склеродермии: результаты рандомизированного клинического исследования III фазы BCD-132-5/LIBERIUS	44
--	----

Филатова Е.Г., Меликова Н.А., Филатова Е.С., Лиля А.М.

Является ли фибромиалгия вторичной при ревматических заболеваниях?	49
--	----

Патрикеева И.М., Лушпаева Ю.А., Кнауб Н.В., Устинова Е.А., Беликов О.А., Долгих М.Б., Малышева Т.Ю.

Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике (по материалам Тюменского областного ревматологического центра)	57
---	----

Абросимов И.Н., Ялтонский В.М., Лисицына Т.А., Абрамкин А.А., Ламчева Е.И., Тимашков А.Ю., Лиля А.М.

Психологические особенности пациентов с ревматоидным артритом, имеющих выраженные тревожно-депрессивные переживания	64
---	----

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Дацина А.В., Эрдес Ш.Ф.

Алгоритм мониторинга пациентов с аксиальным спондилоартритом в зависимости от активности заболевания	72
--	----

ОБЗОРЫ

Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Лиля А.М.

Особенности системной красной волчанки у пациентов азиатского этноса	76
--	----

*Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Каратеев А.Е., Лиля А.М.,
Нестеренко В.А., Бялик А.А., Капитонов Д.В., Горелова А.И.*

Известные лабораторные нарушения и потенциальные молекулы-мишени для консервативного лечения аваскулярного остеонекроза	83
---	----

Зонина Е.В., Алексеева Л.И., Лиля А.М.

Хроническая боль и витамины группы В	91
--	----

Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю.

Адьювантная терапия остеоартрита биорегуляционными препаратами	98
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пятницкая П.И., Оттева Э.Н., Полухина Е.В.

Дифференциальная диагностика подагры и гигантоклеточной теносиновальной опухоли: описание клинического случая	105
---	-----

Роскидайло А.А.

Дифференциальная диагностика нетравматического гемартроза коленного сустава (случай из практики)	110
--	-----

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

*Лиля А.М., Парфенов В.А., Каратеев А.Е., Адашева Т.В., Алексеева Л.И., Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р.,
Воробьева О.В., Давыдов О.С., Екушева Е.В., Загребнева А.И., Искра Д.А., Кукушкин М.Л.,
Рачин А.П., Филатова Е.С., Чурюканов М.В., Широков В.А.*

Пелубипрофен – новый представитель класса нестероидных противовоспалительных препаратов для терапии боли в спине и болевого синдрома при ревматических поражениях скелетно-мышечного аппарата	116
---	-----

ЮБИЛЕЙ

.....	124
-------	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Plakhova A.O., Sorotskaya V.N., Vaisman D.Sh., Balabanova R.M.

Rheumatoid arthritis, its prevalence and incidence in different countries	7
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Kolomeychuk A.A., Ananyeva L.P., Ptichkina L.V., Khelkovskaya-Sergeeva A.N., Kazakov D.O.

Assessment of muscle damage using magnetic resonance imaging data in dermatomyositis and sporadic inclusion body myositis	12
---	----

Bobkova A.O., Lila A.M., Karateev A.E., Guseva I.A., Samarkina E.Yu., Shabatina M.V., Konovalova N.V., Varlamov D.A.

The association between genetic characteristics and treatment failure when switching from biologic disease-modifying antirheumatic drugs/Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis	20
--	----

Dobrovolskaya O.V., Kozyreva M.V., Demin N.V., Feklistov A.Yu., Toroptsova N.V.

Body composition and skeletal muscles status in patients with rheumatoid arthritis during treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs	29
---	----

Pyadushkina E.A., Lila A.M., Yagnenkova E.E., Ignatyeva V.I., Derkach E.V.

New possibilities for the treatment of systemic lupus erythematosus. How much does the effect cost?	35
---	----

Ananyeva L.P., Starovoytova M.N., Gaydukova I.Z., Lukina G.V., Zonova E.V., Eliseeva L.V., Fatkhullina G.F., Abdalganieva D.I., Krechikova D.G., Kropotina T.V., Nesmeyanova O.B., Vinogradova I.B., Zhugrova E.S., Ivanova L.V., Nikulenkova N.E., Ziganshin O.R., Plaksina T.V., Zlobin M.V., Grabovetskaya Yu.Yu., Soroka N.F., Ershova O.B., Povarova T.V., Anoshenkova O.N., Lutsky A.A., Zinkina-Orikhan A.V., Linkova Yu.N., Fokina E.A., Porozova A.A., Ereemeeva A.V.

Efficacy of divozilimab in the treatment of systemic sclerosis: results of the randomized phase III clinical trial BCD-132-5/LIBERIUS	44
---	----

Filatova E.G., Melikova N.A., Filatova E.S., Lila A.M.

Is fibromyalgia secondary to rheumatic diseases?	49
--	----

Patrikeeva I.M., Lushpaeva Yu.A., Knaub N.V., Ustinova E.A., Belikov O.A., Dolgikh M.B., Malysheva T.Yu.

Experience of using the interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (based on data from Tyumen Regional Rheumatology Center)	57
--	----

Abrosimov I.N., Yaltonsky V.M., Lisitsyna T.A., Abramkin A.A., Lamcheva E.I., Timashkov A.Yu., Lila A.M.

Psychological characteristics of patients with rheumatoid arthritis with severe anxiety and depression	64
--	----

DIAGNOSTIC STRATEGIES

Datsina A.V., Erdes Sh.F.

Algorithm for monitoring patients with axial spondyloarthritis depending on the activity of the disease	72
---	----

REVIEWS

Koilubaeva G.M., Aseeva E.A., Soloviev S.K., Lila A.M.

Characteristics of systemic lupus erythematosus in patients of Asian ethnicity	76
--	----

Bialik V.E., Makarov M.A., Bialik E.I., Makarov S.A., Karateev A.E., Lila A.M., Nesterenko V.A., Bialik A.A., Kapitonov D.V., Gorelova A.I.

Known laboratory abnormalities and potential targets for the conservative treatment of avascular osteonecrosis	83
--	----

Zonova E.V., Alekseeva L.I., Lila A.M.

Chronic pain and group B vitamins	91
---	----

Zotkin E.G., Shkireeva S.Yu.

Adjuvant therapy of osteoarthritis with bioregulatory drugs	98
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Pyatnitskaya P.I., Otteva E.N., Polukhina E.V.

Differential diagnosis of gout and tenosynovial giant cell tumor, a case report	105
---	-----

Roskidaylo A.A.

Differential diagnosis of non-traumatic knee hemarthrosis (case report)	110
---	-----

EXPERT COUNCIL

Lila A.M., Parfenov V.A., Karateev A.E., Adasheva T.V., Alekseeva L.I., Afanasyev V.V., Barantsevich E.R., Vorobyeva O.V., Davydov O.S., Ekusheva E.V., Zagrebneva A.I., Iskra D.A., Kukushkin M.L., Rachin A.P., Filatova E.S., Churyukanov M.V., Shirokov V.A.

Pelubiprofen is a new member of the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of back pain and pain in rheumatic musculoskeletal disorders	116
---	-----

ANNIVERSARY	124
--------------------------	-----

Ревматоидный артрит: распространенность и заболеваемость в разных странах

Плахова А.О.¹, Сороцкая В.Н.¹, Вайсман Д.Ш.², Балабанова Р.М.³

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, Тула;

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹Россия, 300012, Тула, просп. Ленина, 92; ²Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, проявляющееся не только прогрессирующей деструкцией суставов, но и системным поражением внутренних органов, что приводит, несмотря на значительные успехи терапии, к снижению качества жизни больных, временной или стойкой потере трудоспособности. Представлены данные о распространенности РА и заболеваемости им в разных странах, обсуждается влияние различных факторов на эти показатели.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; распространенность; заболеваемость.

Контакты: Анжела Октаевна Плахова; Angela.Alieva.89@mail.ru

Для ссылки: Плахова АО, Сороцкая ВН, Вайсман ДШ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит: распространенность и заболеваемость в разных странах. Современная ревматология. 2025;19(1):7–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-7-11

Rheumatoid arthritis, its prevalence and incidence in different countries

Plakhova A.O.¹, Sorotskaya V.N.¹, Vaisman D.Sh.², Balabanova R.M.³

¹Tula State University, Medical Institute, Tula; ²Russian Research Institute of Health Organization and Informatics, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹92, Lenina Prospect, Tula 300012, Russia; ²11, Dobrolyubova Street, Moscow 127254, Russia;

³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that manifests itself not only in progressive destruction of joints, but also in systemic damage to internal organs, which leads, despite significant success in therapy, to a decrease in the quality of life of patients, temporary or permanent loss of ability to work. Data on the prevalence of RA and its incidence in different countries are presented, the influence of various factors on these indicators is discussed.

Key words: rheumatoid arthritis; prevalence; incidence.

Contact: Angela.Alieva.89@mail.ru

For reference: Plakhova AO, Sorotskaya VN, Vaisman DSh, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis, its prevalence and incidence in different countries. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):7–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-7-11

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, которое проявляется прогрессирующей деструкцией суставов и системным воспалением внутренних органов. Хотя в терапии РА достигнуты значительные успехи, он остается серьезной проблемой для здравоохранения в связи с высокой распространенностью, трудностью ранней диагностики, быстрой инвалидизацией лиц трудоспособного возраста и неблагоприятным жизненным прогнозом [1, 2].

По данным крупного систематического анализа глобального бремени РА в 204 странах мира, в 2020 г. его общая распространенность составила 0,21%; стандартизированный по возрасту показатель распространенности РА с 1990 г. увеличился на 14,1% и достиг 208,8 случаев на 100 тыс. населения [3].

В 2004 г. самая высокая распространенность РА наблюдалась в возрастной группе 65–75 лет, а к 2020 г. пик этого

показателя отмечен в группе 75–79 лет, что свидетельствует об увеличении продолжительности жизни больных РА [3]. Старение можно рассматривать как одну из причин увеличения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, которые у пациентов с РА встречаются чаще, чем в общей популяции [4, 5].

РА — мультифакторное заболевание, на развитие и течение которого влияет совокупность генетических факторов и множественных условий окружающей среды. Риск развития РА ассоциирован с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DR4 и HLA-DR1, в который входит более 20 аллелей. Связь между HLA-DR4 и РА обнаружена у представителей разных рас и этнических групп, включая белое население Северной Америки и Европы, коренных жителей Мексики, Южной Америки, южных районов Китая.

Ранние исследования, проведенные в Южной Африке и Зимбабве, показали генетическую связь между *HLA-DR4* и РА у представителей черной расы. Отсутствие такой связи в некоторых этнических группах объясняют большим числом вариантов антигена и неодинаковой встречаемостью этих вариантов в разных этнических группах. Исследование, проведенное в Камеруне, подтвердило связь между восприимчивостью к РА и аллелями эпитопа, общими для *HLA-DRB1*. Однако частота аллелей составляла только 30%, что намного ниже, чем у лиц европеоидной расы (50–70%) [6, 7].

Генетические факторы определяют не только предрасположенность к заболеванию, но и в значительной мере тяжесть и скорость его прогрессирования. Так, у американских индейцев и коренных жителей Аляски течение РА ассоциируется с большей частотой внесуставных проявлений и более выраженными рентгенологическими изменениями, что связано с высокой встречаемостью гена *HLA-B27* и подтипа *HLA-DRB1*1402* [8].

Наряду с гетерогенностью генетических ассоциаций существуют различия в отношении возраста начала заболевания, некоторых клинических проявлений и иммунологических показателей. Наиболее частыми внесуставными проявлениями РА в Африке являются ревматоидные узелки (30%). В то же время в ряде стран этого континента (Сенегал, Конго, Камерун, Египет, Кения) распространенность подкожных узелков низкая (3,0–14,4%) [9, 10].

Позитивность по ревматоидному фактору незначительна в Конго (34,7%) и Нигерии (38,7%), но составляет почти 80% в Южной Африке, Сенегале, Алжире и Кении. Частота антител к цитруллинированному пептиду достигает 89,7% в Сенегале, 69,3% в Алжире и 47,2% в Конго [11]. По данным рентгенологического исследования, проведенного в разных частях Африки, эрозии обнаруживаются почти у 50% пациентов с РА [11].

Распространенность РА и заболеваемость им значительно различаются в зависимости от региона, и такие различия прослеживаются между северными и южными странами Европы. Так, в Швеции распространенность РА составляет 0,77%, женщины болеют в 2–3 раза чаще, чем мужчины, но эти различия стираются с возрастом [12]. В Дании, по материалам регистров, распространенность РА в 2018 г. равнялась 0,6% (0,8% — у женщин и 0,3% — у мужчин), а с 2000 по 2018 г. она увеличилась примерно в 1,5 раза [13]. В Норвегии, также по данным регистра, распространенность РА составила 0,78% и с 2004 по 2020 г. выросла на 42,5% [14]. В Греции распространенность РА оказалась ниже, чем в Северной Европе, — 0,5% (0,7% — у мужчин и 0,2% — у женщин).

Многофакторный регрессионный анализ выявил определенную связь начала заболевания с полом, возрастом и доходом населения [15].

В Италии распространенность РА достигала 0,48% [16], в Сербии она была ниже — 0,35% [17], на юге Хорватии — 0,24% [18]. В то же время в некоторых южных европейских странах выявлена высокая распространенность РА. В Испании она составила 0,82%, средний возраст больных — 60,5 года, преобладали женщины (61,5%), городские жители (74,4%), некурящие (43,6%), 53,8% приходилось на лиц с избыточной массой тела [19]. В соседней Португалии этот показатель также был высоким — 0,7%, и, по прогнозам, к 2030 г. он достигнет 0,8% [20, 21].

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах Российской Федерации, распространенность РА составила 0,61% [22].

В Канаде распространенность РА — 1%, в США — от 0,6 до 1%, причем среди коренных народов она в 3 раза выше, чем среди некоренных. Коренные жители чаще обращались к врачам первичного звена, чем к ревматологам [23]. Более подробный анализ бремени РА у коренных жителей Северной Америки показал, что распространенность заболевания значительно различается в разных популяциях аборигенов и напрямую не связана с самой принадлежностью к этим популяциям. Так, прибрежные племена (народы хайда в Канаде и циркумполярные инуиты) имеют относительно умеренную распространенность РА, которая примерно сопоставима с соответствующим показателем в большинстве других популяций в мире. Напротив, среди коренных народов кри и оджибве в Канаде, народов пима и чиппева из центральных регионов США распространенность РА оценивается в 2–3%, что является одним из самых высоких показателей в мире [24]. Эти географические различия в распространенности РА, вероятно, связаны со сложными и уникальными взаимодействиями между генетическими, экологическими, социальными и медицинскими факторами [25].

Данные о распространенности РА в Африке, особенно к югу от Сахары, крайне малочисленны. Вероятно, ограниченные ресурсы здравоохранения многих африканских стран направлены главным образом на решение проблем инфекционных и заразных заболеваний. Наименьший показатель выявлен в Алжире (север Африки) — 0,14%, в Конго (центр Африки) — 0,6%, а максимальный — на юге Африки — 2,54% [26].

Анализ распространенности РА в странах Южной Америки выявил неоднородность показателей, что, скорее, связано с гетерогенностью этнического происхождения популяций и уровня жизни, нежели с географическими различиями [27]. Самая низкая распространенность отмечена в Бразилии и Колумбии (0,22 и 0,24% соответственно), в то время как Эквадор и Венесуэла имели более высокие показатели (0,89 и 0,86%). Максимальные цифры зарегистрированы в Парагвае (2,4%). Основными источниками данных для метаанализа были клинические регистры, методология общественно-ориентированной программы по контролю ревматических заболеваний (COPCORD) и метод «двойного охвата». Авторами сделан вывод, что более низкая распространенность РА зафиксирована в исследованиях с использованием клинических регистров по сравнению с работами, которые имели популяционный дизайн (методология COPCORD).

На распространенность РА может существенно влиять неоднородность распределения медицинских ресурсов. Так, в Канаде, которая является федерацией десяти провинций и трех территорий, ревматологическая служба большей частью сосредоточена в городах, в то время как в провинциях, представленных обширной сельской местностью, медицинскую помощь оказывают в основном врачи общей практики. В провинции Альберта, где зарегистрировано 38 350 случаев РА (68% женщин, n=26 236), распространенность заболевания составила 11,81 на 1 тыс. населения. Самый высокий показатель наблюдался в сельской местности (14,46), самый низкий — в городских районах (10,69). Распространенность РА в разных регионах страны колебалась от 4,7 до 30,6 на 1 тыс. населения [23]. Такой разброс пока-

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Стандартизированная по возрасту заболеваемость РА в регионах мира, на 100 тыс. населения [31]
Age-standardized incidence of RA in different regions of the world, per 100 thousand people [31]

Регион	СВЗРА (95% ДИ)
Страны Северной Америки	21,46 (20,02–23,09)
Страны Карибского бассейна	10,77 (9,55–12,17)
Андский регион Латинской Америки	14,74 (13,16–16,62)
Центральный регион Латинской Америки	21,12 (19,29–23,07)
Южный регион Латинской Америки	14,51 (13,16–16,09)
Западная Европа	15,76 (14,35–17,32)
Центральная Европа	11,44 (10,20–12,72)
Восточная Европа	7,61 (6,83–8,47)
Центральная Азия	17,33 (15,91–18,97)
Южная Азия	18,09 (16,35–19,94)
Юго-Восточная Азия	5,54 (4,92–6,24)
Азиатско-Тихоокеанский регион с высоким уровнем дохода (Япония, Южная Корея, Сингапур, Бруней)	14,19 (12,75–15,65)
Северная Африка	5,86 (5,18–6,63)
Западная Африка к югу от Сахары	4,63 (4,09–5,23)
Центральная Африка к югу от Сахары	10,57 (9,39–11,92)
Восточная Африка к югу от Сахары	17,02 (15,40–18,77)
Южная Африка к югу от Сахары	17,16 (15,35–19,11)
Австралия	20,89 (18,75–23,34)
Океания	3,92 (3,40–4,51)

Примечание. СВЗРА – стандартизированная по возрасту заболеваемость РА на 100 тыс. населения.

зателей может быть связан с малым числом специалистов-ревматологов [28].

В описательном перекрестном исследовании D.G. Fernandes-Avila и соавт. [29] проведена оценка текущего состояния кадровых ресурсов ревматологов в 19 странах Латинской Америки. По полученным данным, в Латинской Америке на 106 838 жителей приходится 1 ревматолог. Наибольшее число ревматологов на 1 жителя отмечено в Уругвае (1 на 27 426), а наименьшее – в Никарагуа (1 на 640 648). Страной с самой низкой зарплатой стала Венесуэла (197 долл.), а с самой высокой – Коста-Рика (4500 долл.).

Негативное влияние низкого дохода на распространенность РА показано в исследовании, проведенном среди взрослого населения США. Афроамериканцы неиспаноязычного происхождения и лица с низким семейным доходом имели значительно более высокий риск развития РА, а у людей с высоким уровнем образования этот риск был значительно ниже. Предполагается, что люди, живущие в бедности, могут чаще находиться в состоянии стресса, который в настоящее время признан важным фактором риска возникновения аутоиммунных ревматических заболеваний [30].

По данным эпидемиологического анализа глобального бремени РА, в 1990–2019 гг. стандартизированная по возрасту заболеваемость РА в мире увеличилась на 6,47% [31]. Как

показано в таблице, в 2019 г. самая высокая региональная заболеваемость РА, стандартизированная по возрасту, наблюдалась в Северной Америке – 21,46 на 100 тыс. населения, за которой следовали центральная часть Латинская Америка – 21,12 и Австралия – 20,89. Самая низкая региональная заболеваемость РА наблюдалась в Океании (3,92 на 100 тыс.), несколько выше она была в странах Западной Африки к югу от Сахары (4,63) и Юго-Восточной Азии (5,54).

С 1990 по 2019 г. наибольший рост заболеваемости РА отмечен в Андском регионе Латинской Америки, на юге Латинской Америки и в Центральной Азии, тогда как самый низкий рост – в южной части Африки к югу от Сахары, в центральной части Латинской Америки и в Азиатско-Тихоокеанском регионе. В разбивке по странам в 2019 г. самая высокая стандартизированная по возрасту заболеваемость РА (на 100 тыс. населения) наблюдалась в Ирландии (30,03), второе и третье место занимали Финляндия (27,5) и Казахстан (25,5), а самые низкие показатели зарегистрированы в Киргизии (3,47), Йемене (3,75) и Папуа – Новой Гвинее (3,76). С 1990 по 2019 г. стандартизированная по возрасту заболеваемость РА больше всего снизилась в Северной Корее (0,40) и больше всего выросла в Экваториальной Гвинее (1,78).

Таким образом, результаты эпидемиологических исследований показывают рост распространенности РА и за-

болеваемости им во всем мире. Прослеживается общая тенденция к увеличению продолжительности жизни населения, в том числе больных РА. В 2020 г. пик распространенности РА приходился на возрастную группу 75–79 лет, что может привести к росту числа коморбидных заболеваний у пациентов с РА.

Распространенность РА и заболеваемость им в целом выше в регионах с высоким социально-демографическим индексом. Такая динамика может быть связана с большим количеством человеческих и финансовых ресурсов в развитых странах, что помогает увеличить показатели раннего выявления РА и повысить эффективность лечения, а также более развитой специализированной медицинской помощью.

Географические различия в риске развития РА могут также объясняться влиянием факторов окружающей среды. Исследования, проведенные в ряде стран на юге Европы, демонстрируют относительно низкую распространенность РА и заболеваемость им по сравнению со странами, расположенными в северной части Европы и в Северной Америке. Нельзя исключить, что диетические факторы, такие как употребление оливкового масла и рыбы, а также средиземноморская диета, могут обеспечить защиту от развития и прогрессирования заболевания.

Риск возникновения РА ассоциирован с генетической предрасположенностью, связь между *HLA-DR4* и РА обна-

ружена у представителей разных рас и этнических групп. В то же время в Африке отмечаются большее число вариантов антигена и неодинаковая частота этих вариантов в разных этнических группах. Высокое генетическое разнообразие населения диктует большую потребность в проведении крупномасштабных генетических исследований.

Сложные и уникальные взаимодействия генетических, экологических, социальных и медицинских факторов выявлены при изучении распространенности РА у коренных жителей разных регионов мира. В ряде работ прослеживается связь между недостаточностью медицинских ресурсов, низким уровнем образования пациентов, их социальным положением, доходом и риском развития РА.

Рост распространенности РА и заболеваемости им в странах мира, возможно, последовал после публикации пересмотренных классификационных критериев РА и рекомендаций по лечению РА до достижения цели (Treat-to-Target) [32]. Новые рекомендации ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. направлены на выявление пациентов на более ранней стадии заболевания и раннее начало лечения. Распространение и внедрение этих рекомендаций привело к повышению осведомленности медицинских работников о ранней диагностике РА и увеличению количества выявляемых случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(5):472–84. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldiyev AM, et al. Rheumatoid arthritis on the Russian Federation according to Russian arthritis registry data. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya*. 2016;54(5):472–84. (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;8(3):4–8. [Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21st century. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):4–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8
3. Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Sep 25;5(10):e594–e610. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4. eCollection 2023 Oct.
4. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? Современная ревматология. 2023;17(2):16–22. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):16–22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22.
5. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465–473. [Nasonov EL, Popkova TV. Antiinflammatory therapy for atherosclerosis — contribution and lessons of rheumatology. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya*. 2017;55(5):465–473. (In Russ.)].
6. Viatte S, Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):395–408. doi: 10.1007/s00281-017-0630-4. Epub 2017 May 29.
7. Govind N, Reynolds RJ, Hodgkinson B, et al. HLA-DRB1 amino acid positions and residues associated with antibody-positive rheumatoid arthritis in black South Africans. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):138–144. doi: 10.3899/jrheum.180107. Epub 2018 Nov 1.
8. Hurd K, Barnabe C. Systematic review of rheumatic disease phenotypes and outcomes in the Indigenous populations of Canada, the USA, Australia and New Zealand. *Rheumatol Int*. 2017 Apr;37(4):503–521. doi: 10.1007/s00296-016-3623-z. Epub 2016 Dec 17.
9. Slimani S, Abbas A, Ben Ammar A, et al. Characteristics of rheumatoid arthritis in Algeria: a multicenter study. *Rheumatol Int*. 2014 Sep;34(9):1235–9. doi: 10.1007/s00296-014-2981-7. Epub 2014 Mar 15.
10. Sakr BR, Elfshawi MM, ElArousy MH, et al. Rheumatoid arthritis: a single-center Egyptian experience. *Immunol Invest*. 2018 Apr;47(3):293–302. doi: 10.1080/08820139.2018.1425700. Epub 2018 Jan 16.
11. Adelowo O, Mody GM, Tikly M, et al. Rheumatic diseases in Africa. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jun;17(6):363–374. doi: 10.1038/s41584-021-00603-4. Epub 2021 Apr 13.
12. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, et al. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jun;65(6):870–8. doi: 10.1002/acr.21900.
13. Soussi BG, Cordtz RL, Kristensen S, et al. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Denmark from 1998 to 2018: a nationwide register-based study. *Scand J Rheumatol*. 2022 Nov;51(6):481–489. doi: 10.1080/03009742.2021.1957557. Epub 2021 Dec 16.
14. Kerola A, Rollefstad S, Kazemi A, et al. Psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis in Norway: nationwide prevalence and use of biologic agent. *Scand J Rheumatol*. 2023 Jan;52(1):42–50. doi: 10.1080/03009742.2021.1997436. Epub 2022 Jan 11.
15. Venetsanopoulou AI, Kalpoutzi N, Alamanos Y, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Greece: results from the national health examination survey EMENO. *Rheumatol Int*. 2023 Jul;43(7):1349–1355. doi: 10.1007/s00296-023-05316-3. Epub 2023 Mar 31.
16. Rossini M, Rossi E, Bernardi D, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int*. 2014 May;

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- 34(5):659-64. doi: 10.1007/s00296-014-2974-6. Epub 2014 Mar 9.
17. Zlatkovic-Svenda MI, Stojanovi RM, Sipetic-Grujicic SB, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia. *Rheumatol Int*. 2014 May;34(5):649-58. doi: 10.1007/s00296-013-2897-7. Epub 2013 Nov 29.
18. Marinovi I, Kaliterna DM, Smoljanovi M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Split-Dalmatia County in southern Croatia is 0.24. *Joint Bone Spine*. 2016 Jul;83(4):457-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.05.004. Epub 2015 Oct 19.
19. Silva-Fernandez L, Macia-Villa C, Seoane-Mato D, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep*. 2020 Dec 9;10(1):21551. doi: 10.1038/s41598-020-76511-6.
20. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: Results from EpiReumaPt – a national health survey. *RMD Open*. 2016 Jan 19;2(1):e000166. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000166. eCollection 2016.
21. Laires P, Nunes C, Rodrigues A, et al. PMS41 Projection of the prevalence of rheumatic diseases in Portugal through the first half of the 21st century. *Value in Health*. 2019 Nov 1;22(3):S701. doi:10.1016/j.jval.2019.09.1585
22. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-9.
- [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32-9. (In Russ.)].
23. Barnabe C, Jones CA, Bernatsky S, et al. Inflammatory Arthritis Prevalence and Health Services Use in the First Nations and Non-First Nations Populations of Alberta, Canada. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr; 69(4):467-474. doi: 10.1002/acr.22959. Epub 2017 Mar 9.
24. Hitchon CA, O'Neil L, Peschken CA, et al. Disparities in rheumatoid arthritis outcomes for North American Indigenous populations. *Int J Circumpolar Health*. 2023 Dec; 82(1):2166447. doi: 10.1080/22423982.2023.2166447
25. Liu X, Barber CEH, Katz S, et al. Geographic Variation in the Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Alberta, Canada. *ACR Open Rheumatol*. 2021 May;3(5):324-332. doi: 10.1002/acr2.11251. Epub 2021 Apr 1.
26. Usenbo A, Kramer V, Young T, Musekiwa A. Prevalence of Arthritis in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 4;10(8):e0133858. doi: 10.1371/journal.pone.0133858. eCollection 2015.
27. Germano JL, Reis-Pardal J, Tonin FS, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in South America: a systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet*. 2021 Nov 15;26 (suppl 3):5371-5382. doi: 10.1590/1413-812320212611.3.05152020.
28. Scott IC, Whittle R, Bailey J, et al. Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis epidemiology in England from 2004 to 2020: An observational study using primary care electronic health record data. *Lancet Reg Health Eur*. 2022 Oct 10;23:100519. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100519. eCollection 2022 Dec.
29. Fernandez-Avila DG, Patino-Hernandez D, Kowalskii S, et al. Current status of the rheumatologists' workforce in Latin America: a PANLAR collaborative study. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul;40(7):2913-2920. doi: 10.1007/s10067-020-05555-w. Epub 2021 Jan 15.
30. Xu Y, Wu Q. Prevalence Trend and Disparities in Rheumatoid Arthritis among US Adults, 2005-2018. *J Clin Med*. 2021 Jul 26; 10(15):3289. doi: 10.3390/jcm10153289.
31. Zou W, Fang Y, Xu D, Zhu Y. Increasing global burden of rheumatoid arthritis: an epidemiological analysis from 1990 to 2019. *Arch Med Sci*. 2023 Apr 9;19(4):1037-1048. doi: 10.5114/aoms/162629. eCollection 2023.
32. Smolen JS, Aletaha D, Bijsma J, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.09.2024/01.12.2024/05.12.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Плахова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-3014-9370>

Сороцкая В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>

Вайсман Д.Ш. <https://orcid.org/0000-0002-3370-0965>

Балабанова Р.М. <https://orcid.org/0000-0003-1550-8213>

Оценка поражения мышц по данным магнитно-резонансной томографии при дерматомиозите и спорадическом миозите с включениями

Коломейчук А.А.¹, Ананьева Л.П.¹, Птичкина Л.В.¹,
Хелковская-Сергеева А.Н.¹, Казаков Д.О.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — группа редких аутоиммунных заболеваний, характеризующихся наличием мышечной слабости. ИВМ отличаются гетерогенностью проявлений и включают несколько вариантов, каждый из которых имеет особенности патогенеза и профиля аутоантител, клинической картины, прогноза и ответа на терапию. В связи с этим возрастает значение ранней диагностики и правильной интерпретации клинических и лабораторно-инструментальных данных с целью своевременного выделения фенотипа ИВМ.

К важным инструментам оценки мышечного повреждения относят магнитно-резонансную томографию (МРТ), позволяющую получить детальную анатомо-топографическую информацию о мышцах и прилежащих мягких тканях. Особенности МРТ-картинки мышц при разных фенотипах ИВМ изучены недостаточно.

Цель исследования — оценка и сравнение магнитно-резонансных (МР) признаков поражения мышц у пациентов с дерматомиозитом (ДМ) и спорадическим миозитом с включениями (СМВ).

Материал и методы. В проспективное исследование вошло 30 пациентов с ИВМ, в том числе 15 с ДМ и 15 с СМВ. Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев EULAR/ACR 2017 г. МРТ мышц бедер и голеней проводилась на аппарате Philips Multiva 1.5 TESLA (Philips, Нидерланды). Оценивались интенсивность отека мышечной ткани и жировой перестройки по 4-балльной шкале, общий счет и суммарный счет по группам мышц согласно анатомо-топографическому строению.

Результаты и обсуждение. При ДМ общий счет отека был статистически значимо выше, чем при СМВ ($p < 0,001$). Напротив, общий счет жировой перестройки был значимо выше при СМВ, чем при ДМ, как и суммарный счет всех групп мышц бедер: передней ($p < 0,001$), задней ($p = 0,03$) и медиальной ($p = 0,02$). В отличие от ДМ, у всех пациентов с СМВ встречались еще два МР-признака: «дистальный градиент» и симптом «ундулирующей мембраны». Между сравниваемыми вариантами ИВМ не выявлено статистически значимых различий при оценке общего и суммарного счета отека мышц голеней. В то же время при изучении жировой перестройки при СМВ общий счет и суммарный счет в передней, задней и латеральной группах мышц были значимо выше, чем при ДМ. Таким образом, ведущим МР-признаком при ДМ являлся отек преимущественно переднемедиальной и задней групп мышц бедер (за счет полусухожильной и полуперепончатой мышц) и переднезадней группы мышц голеней. При СМВ преобладала жировая перестройка преимущественно в передней группе мышц бедер, а также в переднелатеральной и задней группах мышц голеней.

Заключение. Продемонстрированы МР-особенности двух клинически различающихся вариантов ИВМ — ДМ и СМВ, — отражающие гетерогенность данной группы заболеваний. МРТ может быть информативным методом для выделения МР-паттернов внутри группы ИВМ.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; диагностика; воспалительные миопатии.

Контакты: Елена Алексеевна Коломейчук; alenakolomei@gmail.com

Для ссылки: Коломейчук АА, Ананьева ЛП, Птичкина ЛВ, Хелковская-Сергеева АН, Казаков ДО. Оценка поражения мышц по данным магнитно-резонансной томографии при дерматомиозите и спорадическом миозите с включениями. Современная ревматология. 2025;19(1):12–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-12-19

Assessment of muscle damage using magnetic resonance imaging data in dermatomyositis and sporadic inclusion body myositis

Kolomeychuk A.A.¹, Ananyeva L.P.¹, Ptichkina L.V.¹, Khelkovskaya-Sergeeva A.N.¹,
Kazakov D.O.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Research Clinical Institute of Pediatrics named after academician Yu.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2, Taldomskaya Street, Moscow 125412, Russia

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a group of rare autoimmune diseases characterized by muscle weakness. IIMs are characterized by heterogeneity of manifestations and include several variants, each of which has peculiarities related to pathogenesis and autoantibody profile, clinical presentation, prognosis and response to therapy. In this context, the importance of early diagnosis and correct interpretation of clinical, laboratory and instrumental data is becoming increasingly important in order to recognize the phenotype of IIM in time.

An important tool for the assessment of muscle damage is magnetic resonance imaging (MRI), which provides detailed anatomical and topographical information about muscles and adjacent soft tissues. The characteristics of the MRI of the muscles in different IIM phenotypes have not been sufficiently investigated.

Objective: to evaluate and compare magnetic resonance (MR) signs of muscle damage in patients with dermatomyositis (DM) and sporadic inclusion body myositis (SIBM).

Material and methods. The prospective study included 30 patients with IIM, including 15 with DM and 15 with SIBM. The diagnosis was based on the 2017 EULAR/ACR classification criteria. MRI of the thigh and calf muscles was performed using a Philips Multiva 1.5 TESLA (Philips, the Netherlands), and the intensity of muscle tissue edema and fatty replacement were assessed using a 4-point scale, as well as the total score and aggregated score by muscle groups according to the topographic and anatomical structure.

Results and discussion. The total edema score was statistically significantly higher in DM than in SIBM ($p < 0.001$). In contrast, the total fatty replacement score and the aggregated score of all thigh muscle groups (anterior, $p < 0.001$; posterior, $p = 0.03$; medial, $p = 0.02$) were significantly higher in SIBM than in DM. In contrast to DM, all patients with SIBM had two additional MR signs: "distal gradient" and the "undulating fascia" symptom. No statistically significant differences were found between the compared IIM variants in the assessment of the total and aggregated edema score of calf muscle. At the same time, when assessing fatty replacement, the total and aggregated score in the anterior, posterior and lateral muscle groups were significantly higher in SIBM than in DM. Thus, the leading MR sign in DM was edema mainly in the anteromedial and posterior muscle groups of the thighs (due to the semitendinosus and semimembranosus muscles) and the anteroposterior calf muscle group. In SIBM, fatty replacement predominates in the anterior muscle group of the thighs and in the anterolateral and posterior calf muscle groups.

Conclusion. The MR features of two clinically distinct variants of IIM, DM and SIBM are demonstrated, which reflect the heterogeneity of this disease group. MRI may be an informative method to identify MR patterns within the IIM group.

Keywords: magnetic resonance imaging; diagnostics; inflammatory myopathies.

Contact: Alena Alekseevna Kolomeychuk; alenakolomei@gmail.com

For reference: Kolomeychuk AA, Ananyeva LP, Ptichkina LV, Khelkovskaya-Sergeeva AN, Kazakov DO. Assessment of muscle damage using magnetic resonance imaging data in dermatomyositis and sporadic inclusion body myositis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):12–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-12-19

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – группа редких приобретенных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся наличием мышечной слабости, в основе которой лежит мышечное воспаление [1, 2]. Заболеваемость ИВМ составляет 0,2–2 случая, распространенность – 2–25 случаев на 100 тыс. населения [3]. К основным вариантам ИВМ относят дерматомиозит (ДМ), иммунно-зависимую некротизирующую миопатию, антисинтетазный синдром, спорадический миозит с включениями (СМВ), полимиозит и миозит, ассоциированный с другими ревматическими заболеваниями в рамках перекрестного (overlap) синдрома [4]. Вопрос о существовании полимиозита до конца не решен, так как его нозологическая самостоятельность подвергается сомнению, и сегодня этот вариант ИВМ является диагнозом исключения и требует проведения дифференциальной диагностики как с воспалительными, так и с невоспалительными миопатиями [5, 6]. Каждый вариант ИВМ имеет особенности клинической картины, патогенеза, прогноза и ответа на терапию, что обуславливает необходимость проведения тщательной диагностики заболевания [7].

В данной работе сравниваются два существенно различающихся варианта ИВМ – ДМ и СМВ. ДМ характеризуется острым или подострым течением, симметричным распределением проксимальной мышечной слабости. Патогномичным его признаком является поражение кожи в виде периорбитальных отеков, эритематозных высыпаний (в том числе папул или эритемы Готтрона, симптома «шали», «кобуры»), капиллярита околонугтевого ложа. Возможны внемышечные проявления: интерстициальное поражение легких, миокардит, артрит. СМВ – медленно прогрессирующее заболевание, сопровождающееся наличием асимметричной сла-

бости и атрофии четырехглавых мышц бедер с частым вовлечением мышц-сгибателей пальцев кистей. При СМВ внемышечные проявления отсутствуют [8]. Длительное время пациенты могут не замечать мышечную слабость, адаптируясь к ней до развития выраженного двигательного дефицита. С этим связана задержка диагностики на 4,7–5,6 года, у половины пациентов изначально диагностируется другое заболевание [9]. И ДМ, и СМВ сопровождаются слабостью мышц бедер, что требует их дифференциальной диагностики, поскольку подходы к ведению пациентов значительно различаются.

В связи с трудностями верификации диагноза повышается значение визуализационных методов исследования для оценки мышечного повреждения. Один из таких методов – магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц, которая используется в диагностике миозита на протяжении трех десятилетий, является наиболее предпочтительным методом визуализации и оценки мышечного повреждения по сравнению с компьютерной томографией (КТ) и УЗИ [10]. МРТ – неинвазивный метод, лишенный лучевой нагрузки, характеризующийся высокой разрешающей способностью и позволяющий получить подробную анатомо-топографическую информацию о мышцах и прилежащих мягких тканях [11].

МРТ часто применяется для оценки мышечного повреждения при миозите, обсуждается также возможность использования ее результатов в качестве критерия диагностики ИВМ. Так, Q. Luu и соавт. [12] при исследовании мышц с помощью МРТ в качестве дополнительного инструмента верификации диагноза ИВМ показали, что применение критериев EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology / American College of Rheumatology) 2017 г. совместно с МРТ мышц повышает точность диагностики.

Характеристика больных
Characteristics of the patients

Показатель	Общая группа (n=30)	ДМ (n=15)	СМВ (n=15)	p
Возраст, годы, M±SD	53,8±13,9	46±15,7	61±6,3	p=0,017
Женщины/мужчины, n (%)	22 (73,3)/8 (26,7)	12 (80,0)/ 3 (20,0)	10 (66,7)/ 5 (33,3)	p=0,5
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	28 [6; 70]	6 [4; 9]	70 [34; 137]	p<0,001
Клинические проявления, n (%):				
мышечные	30 (100)	15 (100)	15 (100)	p=1,0
внемышечные	15 (50)	15 (100)	0	
КФК макс., МЕ/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	1300 [612; 5380]	5380 [1700; 8346]	800 [500; 1200]	p=0,0014
КФК на момент включения, МЕ/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	579 [202; 1193]	724 [80; 2062]	517 [233; 1159]	p=0,9
АНФ+, n (%)	22 (73,3)	13 (87)	9 (60)	p=0,22
МАО+, n (%)	6 (20)	5 (33,3)	1 (6,7)	p=0,22
МСА+, n (%)	6 (20)	2 (13,3)	4 (26,7)	p=0,55
ММТ8, M±SD	62±11,2	59,6±11,2	64,4±11,01	p=0,16
Терапия, n (%):				
ГК	21 (70)	15 (100)	6 (40)	p=0,005
ВВИГ	13 (43,3)	11 (73,3)	2 (13,3)	p=0,005
РТМ	13 (43,3)	8 (53,3)	5 (33,3)	p=0,29
иммуносупрессанты	11 (37)	7 (46,7)	4 (26,7)	p=0,27

Примечание. КФК – креатинфосфокиназа; МАО – миозит-ассоциированные антитела; МСА – миозит-специфические антитела; АНФ – анти-нуклеарный фактор; ММТ8 – мануально-мышечное тестирование; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин человеческого; РТМ – ритуксимаб.

Цель исследования – сравнение магнитно-резонансных (МР) признаков мышечного поражения (отек и жировая перестройка) при ДМ и СМВ.

Материал и методы. В исследование было включено 30 пациентов с достоверным диагнозом ИВМ (15 – с ДМ и 15 – с СМВ). Все они соответствовали классификационным критериям EULAR/ACR 2017 г., во всех случаях по данным игольчатой электромиографии (ЭМГ) подтвержден первично-мышечный уровень поражения.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол № 24 от 01.12.2022). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Общая характеристика больных представлена в таблице.

Проводилась МРТ мягких тканей бедер и голени на аппарате Philips Multiva 1.5 T (Philips, Нидерланды) с использованием T1-, T2- и STIR T2-импульсных последовательностей (спиновое эхо) в аксиальных (толщина срезов – 15,0 мм) и корональных (толщина срезов – 8,0–10,0 мм) проекциях для оценки отека и жировой перестройки. Томограммы проанализированы врачом-рентгенологом. У каждого пациента исследовано по 52 мышцы. Мышцы бедер и голени изучены согласно топографо-анатомическим особенностям. Применялся объемный МР-протокол мышц бедер и голени, включавший оценку двух основных МР-признаков – отека и жировой перестройки.

Отек отражает воспалительный процесс, а жировая перестройка представляет собой дистрофические изменения как исход предшествующего повреждения. Для оценки отека и жировой перестройки использовалась полуколичественная шкала интенсивности по степени выраженности сигнала по сравнению с костной тканью: 0 – нет отека, 1 – минимальная, 2 – умеренная и 3 – выраженная интен-

сивность. Максимальный счет МР-признака в мышцах бедер (14 мышц) составлял 42 с одной стороны и 84 с обеих сторон; в мышцах голени (12 мышц) – 36 с одной стороны и 72 с обеих сторон. В корональной проекции дополнительно изучались: симптом «дистального градиента» (наиболее выраженная жировая перестройка в дистальной порции четырехглавых мышц по сравнению с проксимальной), симптом «ундулирующей мембраны» (наличие волнистой фасции между промежуточной и латеральной широкими мышцами бедра).

Статистическая обработка результатов выполнена в программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Рассчитывалась частота качественных признаков. Для проверки нормальности распределения применялся критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные переменные описывались с помощью среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). При этом проводился анализ таблиц сопряженности с применением непарного T-критерия Стьюдента, χ^2 -критерия Пирсона. При ненормальном распределении признака использовались медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]), минимальное и максимальное значение, а также U-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при p<0,05.

Результаты. При анализе демографических показателей были выявлены статистически значимые различия между группами по возрасту и длительности заболевания (см. таблицу). Обращали на себя внимание более высокий максимальный уровень КФК при ДМ и более активная терапия при этом варианте заболевания.

Частота выявления отека и жировой перестройки мышц бедер при ДМ и СМВ представлена на рис. 1, а, б.

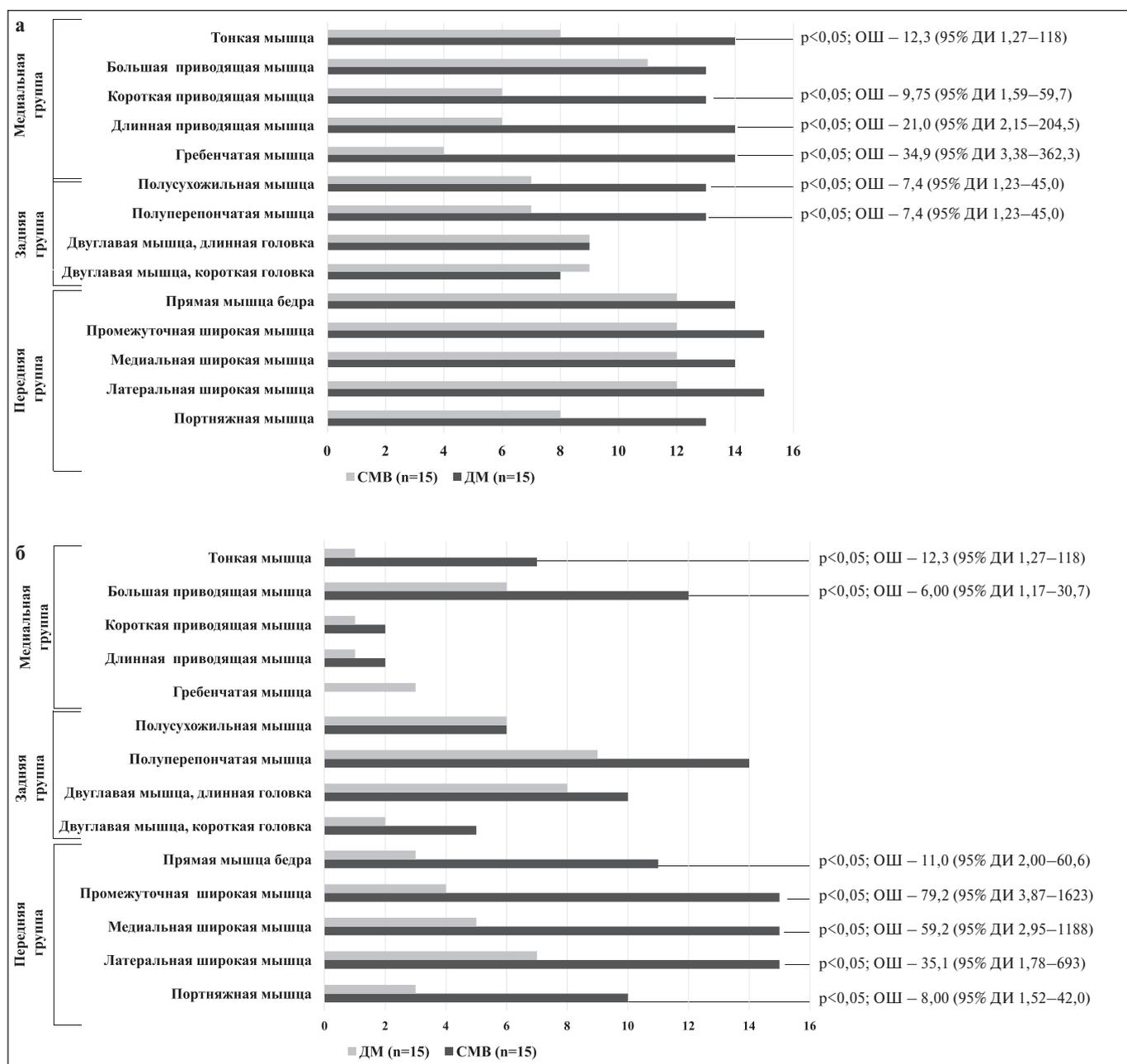


Рис. 1. Частота отека (а) и жировой перестройки (б) мышц бедер при ДМ и СМВ по данным МРТ. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Fig. 1. Frequency of edema (a) and fatty replacement (b) in the thigh muscles in DM and SIBM according to MRI data. OR – odds ratio; CI – confidence interval

Важно, что общий счет отека при ДМ был статистически значимо выше, чем при СМВ, его медиана составляла соответственно 20 [15; 25] и 9,5 [2; 17], $p < 0,001$. При сравнении трех групп мышц бедер суммарный счет отека при ДМ был выше, чем при СМВ, в передней (медиана 22 [17; 28] и 17 [10; 19]; $p = 0,08$) и медиальной (19 [11; 24] и 4 [0; 9]; $p < 0,01$ соответственно) группах (рис. 2, а).

Значения как общего счета жировой перестройки мышц бедер (медиана – 6 [4; 14] и 1 [0; 4]; $p < 0,001$), так и суммарного счета всех групп мышц (передняя – 16 [12; 18] и 0 [0; 6]; $p < 0,001$; задняя – 6 [4; 9] и 4 [0; 6]; $p = 0,03$; медиальная – 4 [2; 5] и 0 [0; 2]; $p = 0,02$ соответственно) при СМВ были ста-

тистически значимо выше, чем при ДМ (см. рис. 2, б). Также у всех пациентов с СМВ выявлены «дистальный градиент» и симптом «ундулирующей мембраны». При ДМ этих признаков не наблюдалось.

Частота отека и жировой перестройки мышц голени представлена на рис. 3, а, б. При оценке значений общего счета и суммарного счета передней, задней и латеральной групп мышц статистически значимых различий между ДМ и СМВ не обнаружено (рис. 4, а). Общий счет ($p = 0,015$) и суммарный счет в передней ($p = 0,015$), задней ($p < 0,001$) и латеральной ($p < 0,001$) группах мышц голени при СМВ оказались статистически значимо выше, чем при ДМ (см. рис. 4, б).

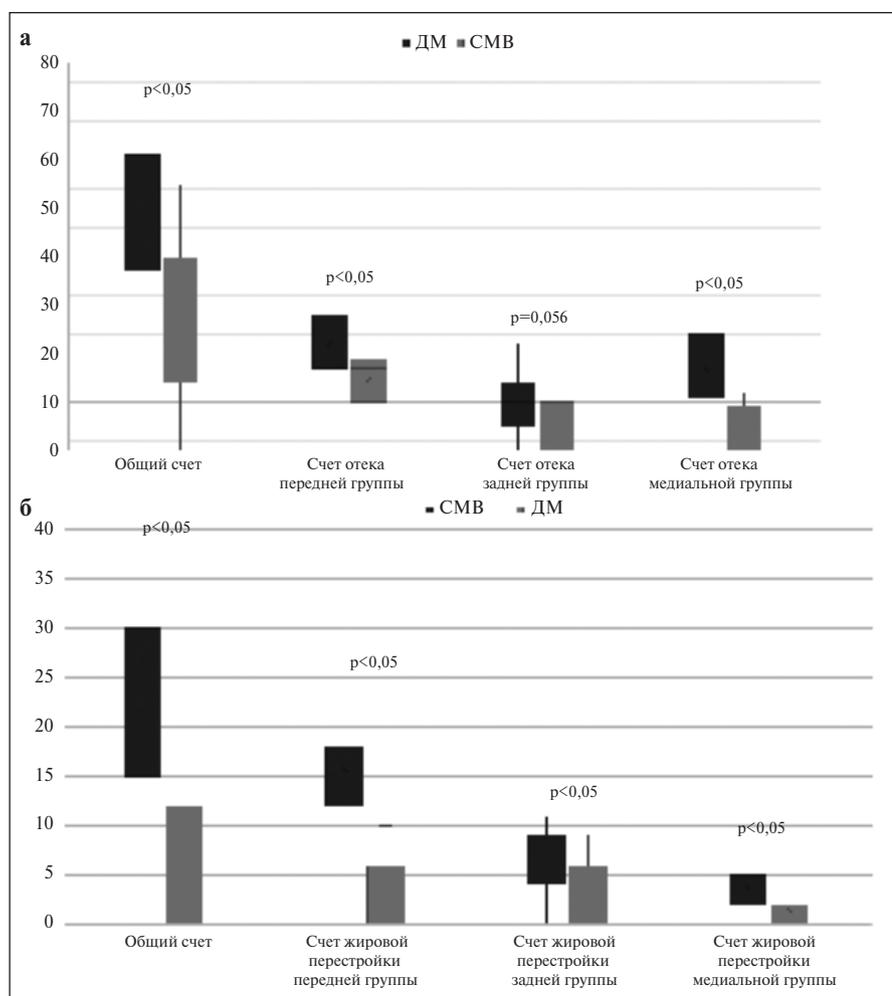


Рис. 2. Межгрупповое сравнение счета отека (а) и жировой перестройки (б) мышц бедер при ДМ и СМВ по данным МРТ

Fig. 2. Intergroup comparison of the edema (a) and fatty replacement count (b) in the thigh muscles in DM and SIBM according to MRI data

Таким образом, детали МРТ-паттерна мышечного повреждения при ДМ и СМВ имели существенные различия.

Обсуждение. Оценка пациентов с подозрением на воспалительную миопатию включает клинический осмотр, выполнение мануально-мышечного тестирования, лабораторный анализ мышечных ферментов, иммунологические тесты (определение миозит-специфических и миозит-ассоциированных антител), проведение игольчатой ЭМГ, а также исследование биоптата мышцы. Однако в ряде случаев уровень мышечных ферментов может оставаться в пределах референсных значений, биопсия дает ложноположительные и ложноотрицательные результаты или не выполняется совсем, а ЭМГ выявляет лишь уровень поражения, но не подтверждает тот или иной диагноз. МРТ при использовании определенных режимов может предоставить обширную объективную информацию о локализации, характере распределения и выраженности патологического процесса.

Изучение картины мышечного повреждения при ИВМ затрудняется отсутствием стандартизированного МР-протокола для ее оценки у таких больных [10, 13]. В первую очередь протоколы различаются количеством исследуемых мышц. Чаще всего оцениваются мышцы бедер и голени [11, 14]. В

разных работах в оценку включаются либо все мышцы, попадающие в область визуализации (например, мышцы таза, и/или группы мышц бедер, и/или голени), либо отдельные выбранные мышцы, т. е. наблюдаются избирательность и варибельность зон интереса. Существуют разные подходы к полуколичественной оценке, которая может включать как регистрацию наличия или отсутствия МР-признака, так и определение в баллах степени интенсивности и/или объема поражения мышцы. Для характеристики жировой перестройки широкое распространение получила шкала Mercuri [15], которую используют преимущественно при нервно-мышечных заболеваниях. В нашей работе применялся объемный МР-протокол, включавший регистрацию наличия или отсутствия МР-признака, определение степени интенсивности сигнала по 4-балльной шкале и суммарный счет в 52 мышцах бедер и голени. Такой подход оказался продуктивным и позволил описать, проанализировать и выявить различия МРТ-картины при разных вариантах ИВМ.

В данном исследовании сопоставлены два существенно различающихся фенотипа ИВМ. Пациенты с СМВ были старше и имели большую длительность заболевания, а больные ДМ характеризовались более высокой концентрацией КФК, что соответствует известным особенностям этих фенотипов [1, 3, 4]. При каждом из представленных вариантов применяются свои подходы к ведению пациентов. Так, при ДМ назначение глюкокортикоидов (ГК) и/или иммуносупрессивной терапии приводит к уменьшению или купированию мышечного воспаления, а при СМВ оно неэффективно и может способствовать развитию осложнений [4].

В настоящее время большинство работ посвящено описанию отдельных вариантов ИВМ, однако их сравнение проводилось лишь в единичных публикациях. Представляет также интерес сопоставление МР-картины при ИВМ и нервно-мышечных заболеваниях. Так, при ретроспективном анализе 134 томограмм мышц таза и бедер у 91 пациента с ИВМ и 43 пациентов с наследственной мышечной дистрофией высокий суммарный счет отека мышц и наибольшая степень его интенсивности были характерны для ИВМ, но не для наследственных миопатий. Чем выше были суммарный счет отека, его интенсивность и объем пораженных мышц, тем больше была вероятность диагноза ИВМ [16].

По нашим данным, для ДМ типично преимущественно симметричное поражение переднемедиальной и задней (за счет полусухожильной и полуперепончатой) групп мышц бедер, переднезадней группы мышц голени. Отек был умеренно высокой интенсивности и наиболее выражен в проксимальных отделах по сравнению с дистальными и имел

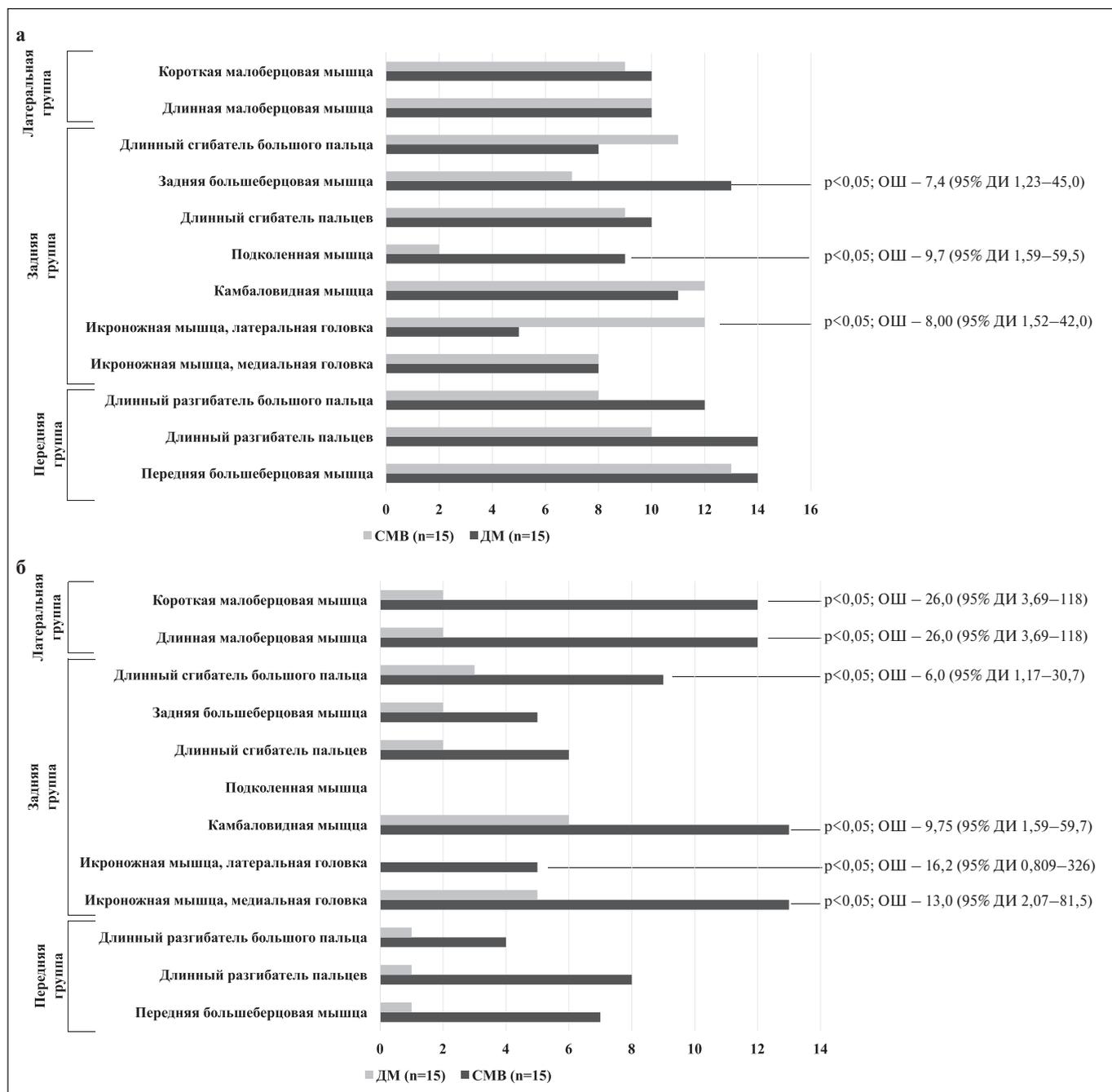


Рис. 3. Частота отека (а) и жировой перестройки (б) мышц голени при ДМ и СМВ по данным МРТ
Fig. 3. Frequency of edema (a) and fatty replacement (b) of the calf muscles in DM and SIBM according to MRI data

неравномерное распределение. В широких мышцах бедер чаще отмечался периферический отек. Жировая перестройка была минимальной, носила диффузный характер и начиналась в первую очередь в задней группе мышц бедер. Это может быть связано с длительностью заболевания, приемом высоких доз ГК и анатомической структурой мышц. Также у части пациентов выявлены гипоинтенсивные очаги в мышцах, подкожной жировой клетчатке и по ходу фасций, что требует дальнейшего уточнения. Такой сигнал характерен для плотных очагов, например кальцинатов, участков фиброза или панникулита. Полученные результаты совпадают с данными зарубежных авторов [17].

Наше исследование показало, что для МР-картины при СМВ характерно поражение передней группы мышц бедер с относительной сохранностью прямой мышцы, переднелатеральной и задней (за счет икроножной, камбаловидной и длинного сгибателя пальца) групп мышц голени. При СМВ, как и при ДМ, имеется отек, однако преимущественно низкой интенсивности. Главным отличием СМВ от ДМ является избирательная жировая перестройка с большим суммарным счетом. Характер распределения может быть как диффузным, так и очаговым. Жировая перестройка симметрична в передних отделах мышц бедер и несимметрична в задней группе, преимущественно за счет полусухожильной

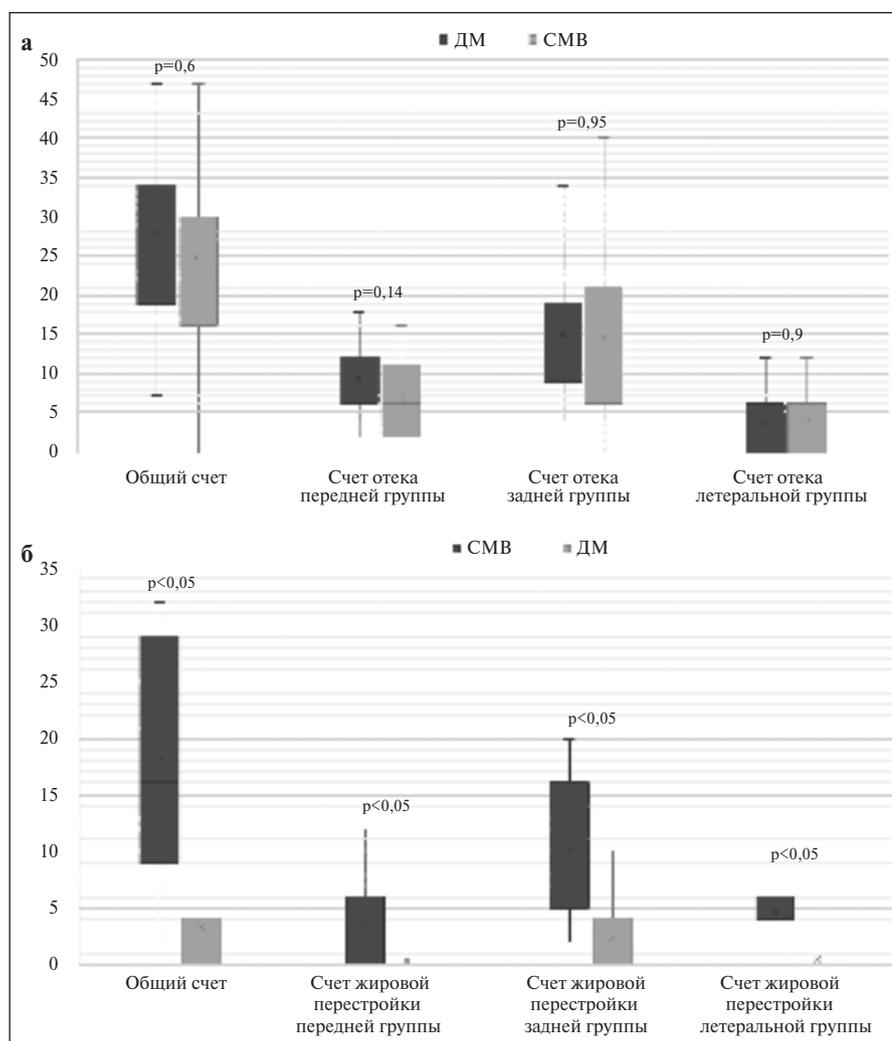


Рис. 4. Межгрупповое сравнение счета отека (а) и жировой перестройки (б) мышц голени при ДМ и СМВ по данным МРТ

Fig. 4. Intergroup comparison of the edema (a) and fatty replacement (b) count of the calf muscles in DM and SIBM according to MRI data

мышцы. Среди мышц голени прежде всего вовлекается медиальная головка икроножной мышцы. Процесс жировой

только мышц, но и внемышечных МР-проявлений (панникулит, фасциальный отек) при ИВМ.

перестройки начинается с дистальной порции мышц бедер, в результате чего формируется так называемый дистальный градиент, что было продемонстрировано в других работах [18, 19]. В настоящем исследовании симптом «ундулирующей мембраны» встречался у всех пациентов с СМВ. По данным литературы, он является патогномичным и указывает на более тяжелое поражение мышц [20]. При ДМ данный симптом не наблюдался.

Таким образом, у наших пациентов ведущим МР-признаком при ДМ являлся отек, а при СМВ – жировая перестройка. Характер поражения тех или иных групп мышц, степень интенсивности и особенности распределения МР-признаков позволяют выявить достоверные различия в МР-вариантах ИВМ. Обнаруженные изменения в МР-картине могут зависеть от давности заболевания и предшествующей терапии.

Заключение. ИВМ – гетерогенная группа заболеваний, имеющих различный патогенез, что отражается в их клинических особенностях и характере течения. Объективизация изменений в мышцах может являться ключом к диагнозу. Полученные нами результаты продемонстрировали МР-отличия двух клинически различных вариантов ИВМ, что подчеркивает важность применения МРТ мышц как значимого инструмента объективной характеристики миозитов и определения типичных МР-паттернов.

Требуется дальнейшее углубленное изучение МР-картины ИВМ. Интерес может представлять характеристика не

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dourado E, Bottazzi F, Cardelli C, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Mar; 41(2):199-213. doi: 10.55563/clinexprheumatol/jof6qn.
- Connolly CM, Gupta L, Fujimoto M, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: current insights and future frontiers. *Lancet Rheumatol*. 2024 Feb;6(2):e115-e127. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00322-3.
- Khoo T, Lilleker JB, Thong BY, et al. Epidemiology of the idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Nov; 19(11):695-712. doi: 10.1038/s41584-023-01033-0.
- Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 2;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x.
- Leclair V, Notarnicola A, Vencovsky J, Lundberg IE. Polymyositis: does it really exist as a distinct clinical subset? *Curr Opin Rheumatol*. 2021 Nov 1;33(6):537-543. doi:10.1097/BOR.0000000000000837.
- Sun C, Tian X, Yang H, et al. Polymyositis is a rare and favourable outcome subtype of idiopathic inflammatory myopathy in Chinese patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Feb; 42(2):302-308. doi: 10.55563/clinexprheumatol/7v9d2x.
- Dalakas MC. Autoimmune inflammatory myopathies. *Handb Clin Neurol*. 2023;195:425-460. doi: 10.1016/B978-0-323-98818-6.00023-6.
- Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 May;15(5):257-272. doi: 10.1038/s41584-019-0186-x.
- Roy B, Dimachkie MM, Naddaf E. Phenotypic spectrum of inclusion body myositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Feb;42(2):445-453. doi: 10.55563/clinexprheumatol/fhrx3q.
- Zubair AS, Salam S, Dimachkie MM, et al. Imaging biomarkers in the idiopathic inflammatory myopathies. *Front Neurol*. 2023 Apr 25;14:1146015. doi: 10.3389/fneur.2023.1146015.
- Хелковская-Сергеева АН, Ананьева ЛП, Казаков ДО, Насонов ЕЛ. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалитель-

ных миопатий. Современная ревматология. 2019;13(1):95-100.
 [Khelkovskaya-Sergeeva AN, Ananyeva LP, Kazakov DO, Nasonov EL. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):95-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-95-100
 12. Luu Q, Day J, Hall A, et al. External Validation and Evaluation of Adding MRI or Extended Myositis Antibody Panel to the 2017 EULAR/ACR Myositis Classification Criteria. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Aug 8;1(7):462-468. doi: 10.1002/acr2.11061.
 13. Kubinova K, Mann H, Vencovsky J. MRI scoring methods used in evaluation of muscle involvement in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov;29(6):623-631. doi: 10.1097/BOR.

0000000000000435.
 14. Kubinova K, Mann H, Vrana J, Vencovsky J. How Imaging Can Assist with Diagnosis and Monitoring of Disease in Myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Aug 26;22(10):62. doi: 10.1007/s11926-020-00939-y.
 15. Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, et al. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Feb;25(2):433-40. doi: 10.1002/jmri.20804.
 16. Barsotti S, Aringhieri G, Mugellini B, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic work-out of myopathies: differential diagnosis between inflammatory myopathies and muscular dystrophies. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Mar;41(2):301-308. doi:10.55563/clinexprheumatol/dkmz6o.
 17. Spalkit S, Sinha A, Prakash M, Sandhu MS. Dermatomyositis: Patterns of MRI findings in

muscles, fascia and skin of pelvis and thigh. *Eur J Radiol*. 2021 Aug;141:109812. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109812.
 18. Paliana K, Jankharia B. Role of MRI in idiopathic inflammatory myopathies: a review article. *Acta Radiol*. 2022 Feb;63(2):200-213. doi: 10.1177/0284185121990305.
 19. Guimaraes JB, Zanoteli E, Link TM, et al. Sporadic Inclusion Body Myositis: MRI Findings and Correlation With Clinical and Functional Parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Dec;209(6):1340-1347. doi: 10.2214/AJR.17.17849.
 20. Guimarras JB, Nico MA, Omond AG, et al. Diagnostic Imaging of Inflammatory Myopathies: New Concepts and a Radiological Approach. *Curr Rheumatol Rep*. 2019; 21(3):8. doi:10.1007/s11926-019-0807-z.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 16.08.2024/14.10.2024/18.10.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование проведено за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания 1021051402790-6).

Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was conducted at the expense of the budget funds for the implementation of the government contract on the topic FURS-2022-003 (state assignment number 1021051402790-6).

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Коломейчук А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4530-8717>
 Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
 Птичкина Л.В. <https://orcid.org/0009-0005-5940-7870>
 Хелковская-Сергеева А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4804-3689>
 Казаков Д.О. <https://orcid.org/0000-0003-3071-578X>

Взаимосвязь генетических особенностей и неэффективности терапии при переключении генно-инженерных биологических препаратов/ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом

Бобкова А.О.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Каратеев А.Е.¹, Гусева И.А.¹, Самаркина Е.Ю.¹, Шабатина М.В.¹, Коновалова Н.В.³, Варламов Д.А.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 127550, Москва, ул. Тимирязевская, 42

Генетические полиморфизмы ряда генов могут определять ответ на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и ингибиторами Янус-киназ (иJAK) при ревматоидном артрите (РА).

Цель исследования – определить связь между полиморфизмами генов IL-6 (rs1800795), IL-6R (rs2228145), TNFAIP3 (rs10499194, rs6920220), TNFA (rs1800629), CTLA-4 (rs231775), TNFSF13B (BAFF) (rs9514828), KCNS1 (rs734784), COMT (rs4633), IL-10 (rs1800872) и STAT4 (rs7574865) и недостаточным ответом при переключении больных РА с неэффективного ГИБП и/или иJAK на другой ГИБП или иJAK.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 94 пациента с РА (85,1% женщин, средний возраст – 47,2±13,8 года) с умеренной или высокой активностью заболевания, сохранявшейся несмотря на терапию ГИБП/иJAK. Все пациенты были переключены на другой ГИБП/иJAK, в том числе 12 (12,8%) – на ингибитор фактора некроза опухоли α, 27 (28,7%) – на ингибитор интерлейкина 6, 46 (48,9%) – на ритуксимаб, 9 (9,6%) – на иJAK. Через 6 мес проведена оценка активности РА по индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI. Были выделены две группы пациентов: ответивших на терапию (n=47), достигших ремиссии или низкой активности (DAS28-СРБ ≤3,2, SDAI ≤11, CDAI <10) и не ответивших на лечение (n=47), у которых сохранялась умеренная/высокая активность по указанным индексам. Всем пациентам проводилось генотипирование полиморфизмов указанных генов методом полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. Носительство мутантного аллеля T (TT + CT) полиморфизма TNFAIP3 (rs10499194) и аллеля T (GT + TT) STAT4 (rs7574865) независимо увеличивало риск неэффективности ГИБП/иJAK (TT + CT vs CC: отношение шансов, ОШ 2,84; 95% доверительный интервал, ДИ 1,23–6,56; p=0,013; GT + TT vs GG: ОШ 3,18; 95% ДИ 1,36–7,46; p=0,007). Наличие минорных аллелей T полиморфизма гена TNFSF13B (BAFF) (rs9514828) и G (AG + GG) KCNS1 (rs734784) независимо ассоциировалось со снижением риска неэффективности терапии (CC vs CT + TT: ОШ 0,25; 95% ДИ 0,10–0,66; p=0,004; AA vs AG + GG: ОШ 0,29; 95% ДИ 0,12–0,74; p=0,008 соответственно). Для полиморфизма гена TNFA (rs1800629) статистически значимой являлась мультипликативная модель (G vs A: ОШ 3,12; 95% ДИ 1,1–9,03; p=0,037), а для гена CTLA-4 (rs231775) – сверхдоминантная модель (AA + GG vs AG: ОШ 2,6; 95% ДИ 1,14–6,25; p=0,022).

Заключение. Выделено шесть генетических предикторов неэффективности терапии при переключении ГИБП/иJAK: TNFAIP3 (rs10499194), STAT4 (rs7574865), TNFA (rs1800629), TNFSF13B (BAFF) (rs9514828), KCNS1 (rs734784) и CTLA-4 (rs231775).

Ключевые слова: переключение терапии; эффективность терапии; полиморфизм генов; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы Янус-киназ.

Контакты: Анастасия Олеговна Бобкова; nasta07041@gmail.com

Для ссылки: Бобкова АО, Ли́ла АМ, Каратеев АЕ, Гусева ИА, Самаркина ЕЮ, Шабатина МВ, Коновалова НВ, Варламов ДА. Взаимосвязь генетических особенностей и неэффективности терапии при переключении генно-инженерных биологических препаратов/ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2025;19(1):20–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-20-28

The association between genetic characteristics and treatment failure when switching from biologic disease-modifying antirheumatic drugs/Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis

Bobkova A.O.¹, Lila A.M.^{1,2}, Karateev A.E.¹, Guseva I.A.¹, Samarkina E.Yu.¹, Shabatina M.V.¹, Konovalova N.V.³, Varlamov D.A.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³42, Timiryazevskaya Street, Moscow 127550, Russia

Genetic polymorphisms in several genes can determine the response to therapy with biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (JAKi) in rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to determine the association between polymorphisms of genes of *IL-6* (rs1800795), *IL-6R* (rs2228145), *TNFAIP3* (rs10499194, rs6920220), *TNFA* (rs1800629), *CTLA-4* (rs231775), *TNFSF13B* (*BAFF*) (rs9514828), *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs4633), *IL-10* (rs1800872) and *STAT4* (rs7574865) and inadequate response when switching RA patients from an ineffective bDMARD and/or JAKi to another bDMARD or JAKi.

Material and methods. The study group consisted of 94 patients with RA (85.1% women, mean age 47.2±13.8 years) with moderate or high disease activity that persisted despite therapy with a bDMARD/JAKi. All patients were switched to another bDMARD or JAKi, including 12 (12.8%) to a tumor necrosis factor- α inhibitor, 27 (28.7%) to an interleukin-6 inhibitor, 46 (48.9%) to rituximab and 9 (9.6%) to a JAKi. After six months, RA activity was assessed using the DAS28-CRP, SDAI and CDAI indices. Two groups of patients were identified: those who responded to treatment ($n=47$), achieved remission or low activity (DAS28-CRP ≤ 3.2 , SDAI ≤ 11 , CDAI < 10), and those who did not respond to treatment ($n=47$) and had moderate/high activity according to the aforementioned indices. All patients underwent genotyping of the polymorphisms of the indicated genes using the polymerase chain reaction method.

Results and discussion. Carrying the mutant T allele (TT + CT) of the *TNFAIP3* polymorphism (rs10499194) and the T allele (GT + TT) of *STAT4* (rs7574865) independently increased the risk of bDMARD/JAKi inefficiency (TT + CT vs. CC: odds ratio, OR 2.84; 95% confidence interval, CI 1.23–6.56; $p=0.013$; GT + TT vs. GG: OR 3.18; 95% CI 1.36–7.46; $p=0.007$). The presence of T minor alleles of *TNFSF13B* (*BAFF*) (rs9514828) and G (AG + GG) *KCNS1* (rs734784) gene polymorphisms was independently associated with a lower risk of treatment failure (CC vs. CT + TT: OR 0.25; 95% CI 0.10–0.66; $p=0.004$; AA vs. AG + GG: OR 0.29; 95% CI 0.12–0.74; $p=0.008$, respectively). For the *TNFA* gene polymorphism (rs1800629), the multiplicative model was statistically significant (G vs. A: OR 3.12; 95% CI 1.1–9.03; $p=0.037$), and for the *CTLA-4* gene (rs231775), the super-dominant model was statistically significant (AA + GG vs. AG: OR 2.6; 95% CI 1.14–6.25; $p=0.022$).

Conclusion. Six genetic predictors of treatment failure in bDMARDs/JAKi switching were identified: *TNFAIP3* (rs10499194), *STAT4* (rs7574865), *TNFA* (rs1800629), *TNFSF13B* (*BAFF*) (rs9514828), *KCNS1* (rs734784) and *CTLA-4* (rs231775).

Keywords: therapy switching; therapy efficacy; gene polymorphism; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; Janus kinase inhibitors.

Contact: Anastasia Olegovna Bobkova; nasta07041@gmail.com

For reference: Bobkova AO, Lila AM, Karateev AE, Guseva IA, Samarkina EYu, Shabatina MV, Konovalova NV, Varlamov DA. The association between genetic characteristics and treatment failure when switching from biologic disease-modifying antirheumatic drugs/Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):20–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-20-28

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением суставов и системным повреждением внутренних органов [1–3]. За последние годы лечение РА претерпело значительные изменения благодаря широкому внедрению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иJAK), которые существенно увеличили возможности достижения ремиссии или низкой активности заболевания (НАЗ) [4–8]. Тем не менее проблема персонализированного подхода к назначению ГИБП и иJAK, основанного на использовании надежных биомаркеров, по-прежнему не решена [9–14]. В качестве предикторов ответа на лечение оценивались возраст, пол, сопутствующая терапия, индекс массы тела, курение, продолжительность и активность РА, функциональный статус, наличие ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП), однако прогностические модели на основе данных параметров не позволяют добиться эффективной персонализации терапии [15–18].

В связи с этим большой интерес представляет оценка генетических особенностей пациентов с РА. Было установлено, что полиморфизмы ряда генов ассоциировались с изменением активности и течения РА [19–27], а также с вариабельностью

ответа на терапию ГИБП/иJAK. Поэтому выявление определенных генетических полиморфизмов может рассматриваться как ценный метод прогнозирования ответа на противоревматическую терапию [16, 28–35]. Однако, несмотря на большое число исследований, до настоящего времени не выявлено общепризнанных генетических маркеров ответа на ГИБП/иJAK.

Цель исследования — изучение потенциальной роли полиморфизмов генов *IL-6* (rs1800795), *IL-6R* (rs2228145), *TNFAIP3* (rs10499194, rs6920220), *TNFA* (rs1800629), *CTLA-4* (rs231775), *TNFSF13B* (*BAFF*) (rs9514828), *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs4633), *IL-10* (rs1800872) и *STAT4* (rs7574865) в качестве предикторов ответа на терапию ГИБП/иJAK в когорте пациентов с РА с предшествующей неэффективностью других препаратов из этих групп.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 94 пациента с достоверным диагнозом РА, соответствовавшим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., поступивших в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой) с октября 2022 по октябрь 2023 г. в связи с обострением РА и неэффективностью предшествующей те-

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=94)
Table 1. Characteristics of the patients (n=94)

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±σ	47,2±13,8
Пол, женщины/мужчины, %	85,1/14,9
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [6,0; 16]
РФ+, n (%)	75 (79,8)
АЦЦП+, n (%)	69 (73,4)
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [7,0; 15]
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [4,0; 9,0]
ОАЗП по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [60,0; 80,0]
ОАЗВ по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [60,0; 70,0]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,0 [14,0; 64]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,6 [3,70; 33,0]
DAS28-СОЭ, М±σ	5,87±1,10
DAS28-СРБ, М±σ	5,38±0,90
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,5 [25,17; 41,83]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [23,5; 38,0]
Терапия на момент поступления, n (%):	
иФНОα	39 (41,5)
иИЛ6	12 (12,8)
РТМ	9 (9,6)
АБЦ	13 (13,8%)
иJAK	21 (22,3)

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ОАЗП – общая оценка активности заболевания пациентом; ОАЗВ – общая оценка активности заболевания врачом; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score по уровню СОЭ; DAS28-СРБ – Disease Activity Score по уровню СРБ; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ6 – ингибиторы интерлейкина 6; РТМ – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт.

нов: *IL-6R* (*rs2228145*), *TNFAIP3* (*rs10499194*, *rs6920220*), *TNFA* (*rs1800629*), *CTLA-4* (*rs231775*), *TNFSF13B (BAFF)* (*rs9514828*), *KCNK1* (*rs734784*), *COMT* (*rs4633*), *IL-10* (*rs1800872*) и *STAT4* (*rs7574865*). Полиморфизмы гена *IL-6* (*rs1800795*) были изучены только у 84 пациентов. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флуоресцентными метками (НПК «Синтол»). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия). Генотипирование выполнялось согласно инструкции фирмы-изготовителя наборов.

Проведено сопоставление генетических полиморфизмов каждого из изучаемых генов у пациентов с наличием или отсутствием клинического ответа на противоревматическую терапию.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием стандартного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 27 (IBM Corp., США) и MedCalc MedCalc Statistical Software version 20.030 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024). Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (М±σ), при отсутствии нормального распределения в группах – как медиана с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

рапии. Большинство пациентов составляли женщины среднего возраста, серопозитивные по РФ и АЦЦП, с умеренной или высокой активностью заболевания (табл. 1).

На момент включения в исследование все пациенты были представлены на экспертную комиссию по назначению ГИБП для решения вопроса о переключении на другой препарат по причине неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. 12 (12,8%) больным были назначены иФНОα, 27 (28,7%) – иИЛ6, 46 (48,9%) – РТМ, 9 (9,6%) – иJAK.

Оценка эффективности лечения ГИБП/иJAK проводилась через 6 мес. При достижении ремиссии или НАЗ (DAS28-СРБ ≤3,2; SDAI ≤11; CDAI <10) терапия расценивалась как эффективная, в противном случае пациентов относили в группу не ответивших на лечение. В каждую из этих групп включено по 47 пациентов, группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию РФ и АЦЦП.

У всех пациентов на момент поступления в клинику НИИР им. В.А. Насоновой были взяты образцы венозной крови для проведения генотипирования полиморфизмов ге-

Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (в %). При оценке полученных результатов использовались χ²-критерий Пирсона и точный критерий Фишера (анализ таблиц сопряженности).

Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов теоретически ожидаемым по уравнению Харди–Вайнберга оценивали с использованием критерия независимости χ² Пирсона. Различия в распределении генотипов и аллелей полиморфизмов генов между группами определяли по величине критерия χ². Для оценки меры риска неэффективности терапии вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) с помощью логистического регрессионного анализа. Анализ проводился согласно трем моделям наследования: доминантной, рецессивной и мультипликативной. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР

им. В.А. Насоновой (протокол №23 от 17.11.2022).

Результаты. Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *TNFAIP3* (*rs10499194*), *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*), *KCNS1* (*rs734784*) и *STAT4* (*rs7574865*) статистически значимо различалось у пациентов в зависимости от ответа на терапию ГИБП/иJak ($p=0,041$, $p=0,008$, $p=0,033$ и $p=0,019$ соответственно). Распределение генотипов полиморфизмов генов *TNFA* (*rs1800629*) и *CTLA-4* (*rs231775*) имело тенденцию к статистически значимому различию ($p=0,065$, $p=0,083$ соответственно), а распределение генотипов полиморфизмов генов *IL-6* (*rs1800795*), *IL-6R* (*rs2228145*), *TNFAIP3* (*rs6920220*), *COMT* (*rs4633*) и *IL-10* (*rs1800872*) не различалось в двух группах ($p=0,22$, $p=0,77$, $p=0,81$, $p=0,57$ и $p=0,76$ соответственно; табл. 2).

Статистический анализ взаимосвязи исследованных полиморфизмов с эффективностью терапии ГИБП/иJak после смены исходного класса препарата с использованием различных генетических моделей выявил ряд статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов генов *TNFAIP3* (*rs10499194*), *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*), *KCNS1* (*rs734784*) и *STAT4* (*rs7574865*). Так, наличие в генотипе хотя бы одного минорного аллеля Т (СТ + ТТ) полиморфизма *TNFAIP3* (*rs10499194*) увеличивало риск неэффективности терапии в соответствии с доминантной генетической моделью (CC vs CT + TT: ОШ 2,84; 95% ДИ 1,2–6,56; $p=0,013$; см. табл. 2). У пациентов с генотипом СТ + ТТ неэффективность ГИБП/иJak отмечена в 63% случаев, в то время как при наличии гомозиготного генотипа СС – лишь в 37,5% ($p=0,03$). Также в соответствии с мультипликативной генетической моделью (С vs Т) минорный аллель Т повышал риск развития неэффективности терапии в 2 раза (ОШ 2,0; 95% ДИ: 1,0–3,8; $p=0,036$).

В то же время носительство мутантного аллеля Т полиморфизма гена *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*) было ассоциировано со снижением риска неэффективности назначенной терапии в соответствии с доминантной генетической моделью (CC vs CT + TT: ОШ 0,25; 95% ДИ 0,10–0,66; $p=0,004$; см. табл. 2). Данные о частоте неэффективности терапии в зависимости от наличия минорного аллеля Т ($p=0,005$) представлены на рис. 1.

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов в зависимости от ответа на терапию ГИБП/иJAK, n (%)

Table 2. Distribution of genotypes and alleles of gene polymorphisms depending on response to bDMARD/JAKi therapy, n (%)

Показатель		Ответ на терапию		p
		есть (n=47)	нет (n=47)	
<i>IL-6</i> (<i>rs1800795</i>), n=84				
Генотип	GG	9 (21,4)	13 (31)	0,216
	CG	22 (52,4)	24 (57,1)	
	CC	11 (26,2)	5 (11,9)	
Аллели	G	40 (47,6)	40 (47,6)	1,0
	C	44 (52,4)	44 (52,4)	
<i>IL-6R</i> (<i>rs2228145</i>), n=94				
Генотип	AA	17 (36,2)	20 (42,6)	0,772
	AC	21 (44,7)	20 (42,6)	
	CC	9 (19,1)	7 (14,9)	
Аллели	A	55 (58,5)	60 (63,8)	0,456
	C	39 (41,5)	34 (36,2)	
<i>TNFA</i> (<i>rs1800629</i>), n=94				
Генотип	GG	42 (89,4)	34 (72,3)	0,065
	AG	5 (10,6)	12 (25,5)	
	AA	0	1 (2,1)	
Аллели	G	89 (94,7)	80 (85,1)	0,037
	A	5 (5,3)	14 (14,9)	
Доминантная модель	GG	42 (89,4)	34 (72,3)	0,036
	AG + AA	5 (10,6)	13 (27,7)	
<i>TNFAIP3</i> (<i>rs10499194</i>), n=94				
Генотип	CC	30 (63,8)	18 (38,3)	0,041
	CT	14 (29,8)	25 (53,2)	
	TT	3 (6,4)	4 (8,5)	
Аллели	C	74 (78,7)	61 (64,9)	0,036
	T	20 (21,3)	33 (35,1)	
Доминантная модель	CC	30 (63,8)	18 (38,3)	0,013
	CT + TT	17 (36,2)	29 (61,7)	
<i>TNFAIP3</i> (<i>rs6920220</i>), n=94				
Генотип	GG	28 (59,6)	32 (68,1)	0,809
	AG	17 (36,2)	13 (27,7)	
	AA	2 (4,3)	2 (4,3)	
Аллели	G	73 (77,7)	77 (81,9)	0,47
	A	21 (22,3)	17 (18,1)	
<i>CTLA-4</i> (<i>rs231775</i>), n=94				
Генотип	AA	14 (29,8)	20 (42,6)	0,083
	AG	26 (55,3)	15 (31,9)	
	GG	7 (14,9)	12 (25,5)	
Аллели	A	54 (57,4)	55 (58,5)	0,88
	G	40 (42,6)	39 (41,5)	
Сверхдоминантная модель	AA + GG	21 (44,7)	32 (68,1)	0,022
	AG	26 (55,3)	15 (31,9)	
<i>TNFSF13B</i> (<i>BAFF</i>) (<i>rs9514828</i>), n=94				
Генотип	CC	8 (17)	21 (44,7)	0,008
	CT	32 (68,1)	18 (38,3)	
	TT	7 (14,9)	8 (17)	
Аллели	C	48 (51,1)	60 (63,8)	0,078
	T	46 (48,9)	34 (36,2)	
Доминантная модель	CC	8 (17)	21 (44,7)	0,004
	CT + TT	39 (83)	26 (55,3)	
<i>KCNS1</i> (<i>rs734784</i>), n=94				
Генотип	AA	9 (19,1)	21 (44,7)	0,033
	AG	31 (66)	20 (42,6)	
	GG	7 (14,9)	6 (12,8)	
Аллели	A	49 (52,1)	62 (66)	0,055
	G	45 (47,9)	32 (34)	
Доминантная модель	AA	9 (19,1)	21 (44,7)	0,008
	AG + GG	38 (80,9)	26 (55,3)	

Показатель		Ответ на терапию		p
		есть (n=47)	нет (n=47)	
COMT (rs4633), n=94				
Генотип	CC	9 (19,1)	13 (27,7)	0,57
	CT	25 (53,2)	24 (51,1)	
	TT	13 (27,7)	10 (21,3)	
Аллели	C	43 (45,7)	50 (53,2)	0,31
	T	51 (54,3)	44 (46,8)	
IL-10 (rs1800872), n=94				
Генотип	CC	25 (53,2)	29 (61,7)	0,76
	AC	21 (44,7)	17 (36,2)	
	AA	1 (2,1)	1 (2,1)	
Аллели	C	71 (75,5)	75 (79,8)	0,48
	A	23 (24,5)	19 (20,2)	
STAT4 (rs7574865), n=94				
Генотип	GG	33 (70,2)	20 (42,6)	0,019
	GT	12 (25,5)	24 (51,1)	
	TT	2 (4,3)	3 (6,4)	
Аллели	G	78 (82,9)	64 (68,1)	0,019
	T	16 (17,1)	30 (31,9)	
Доминантная модель	GG	33 (70,2)	20 (42,6)	0,007
	GT + TT	14 (29,8)	27 (57,4)	

В свою очередь, наличие в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля G (AG + GG) полиморфизма *KCNK1* (rs734784) снижало риск неэффективности терапии по сравнению с носительством генотипа AA (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,12–0,74; p=0,008) в соответствии с доминантной генетической моделью (см. табл. 2). У носителей хотя бы одного минорного аллеля G (AG + GG) неэффективность терапии встречалась в 40,6% случаев, а у больных с генотипом AA – в 70,0% (p=0,01).

Наличие в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля T (GT + TT) полиморфизма *STAT4* (rs7574865) повышало риск развития неэффективности терапии по сравнению с носительством генотипа GG (ОШ 3,18; 95% ДИ 1,36–7,46; p=0,007) в соответствии с доминантной генетической моделью (см. табл. 2). Данные о частоте неэффективности в зависимости от наличия минорного аллеля T (p=0,01) представлены на рис. 2. Статистически значимой была мультипликативная модель (G vs T): ОШ – 2,29 (95% ДИ 1,15–4,56; p=0,019).

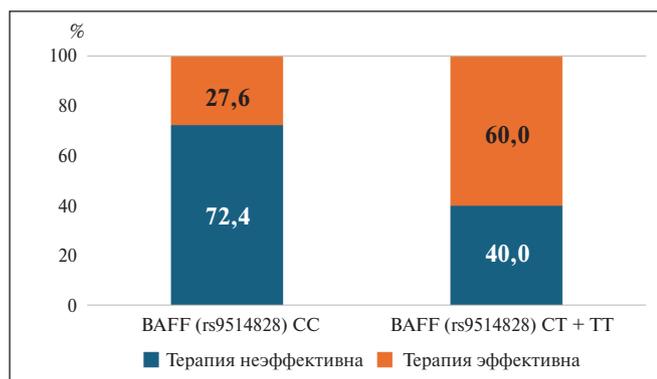


Рис. 1. Частота неэффективности терапии в зависимости от наличия минорного аллеля T (CT + TT) полиморфизма *TNFSF13B* (BAFF) (rs9514828)

Fig. 1. Frequency of treatment failure depending on the presence of the minor T allele (CT + TT) of the *TNFSF13B* (BAFF) polymorphism (rs9514828)

Для полиморфизма гена *TNFA* (rs1800629) статистически значимой являлась мультипликативная модель (G vs A): ОШ – 3,12 (95% ДИ 1,10–9,03; p=0,037). Наличие у больных в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля A (AG + AA) полиморфизма гена *TNFA* (rs1800629) увеличивало риск неэффективности терапии по сравнению с носительством генотипа GG: ОШ – 3,21 (95% ДИ 1,04–9,90; p=0,036) в соответствии с доминантной генетической моделью (см. табл. 2). У носителей хотя бы одного минорного аллеля A (AG + AA) неэффективность терапии встречалась в 72,2% случаев, а у больных с генотипом GG – в 44,7% (p=0,04).

Также статистически значимые различия были выявлены при изучении сверхдоминантной модели полиморфизма гена *CTLA-4* (rs231775), p=0,022. Наличие гомозиготного генотипа (AA + GG) увеличивало риск неэффективности терапии (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,14–6,25) по сравнению с гетерозиготным генотипом (см. табл. 2). У носителей гомозиготного генотипа AA + GG неэффективность терапии встречалась в 60,4% наблюдений, а при наличии гетерозиготного генотипа AG – в 36,6% (p=0,03).

Полиморфизмы генов *IL-6* (rs1800795), *IL-6R* (rs2228145), *COMT* (rs4633) и *IL-10* (rs1800872) не были ассоциированы с риском неэффективности терапии в исследованной группе пациентов, нуждавшихся в переключении ГИБП/иJak.

Обсуждение. В настоящем исследовании оценивался вклад полиморфизмов 10 генов: *IL-6R*, *TNFAIP3*, *TNF-α*, *TNFAIP3*, *CTLA-4*, *TNFSF13B* (BAFF), *KCNK1*, *COMT*, *IL-10* и *STAT4* в развитие неэффективности терапии ГИБП/иJak у пациентов с РА. Было показано, что носительство минорного аллеля T для полиморфизмов *TNFAIP3* (rs10499194), *STAT4* (rs7574865) и аллеля A для *TNFA* (rs1800629) ассоциировано с увеличением риска неэффективности после переключения на другой препарат, в то время как наличие минорных аллелей

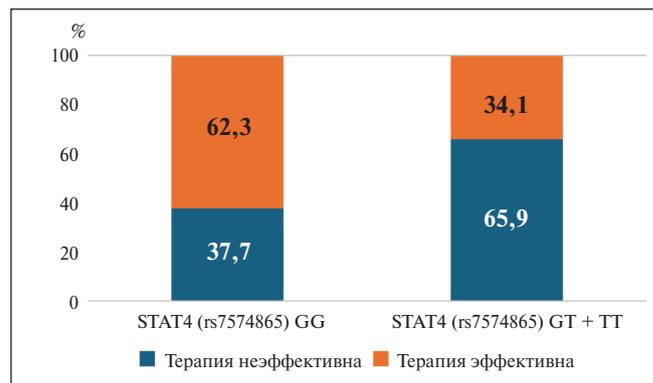


Рис. 2. Частота неэффективности терапии в зависимости от наличия минорного аллеля T (GT + TT) полиморфизма *STAT4* (rs7574865)

Fig. 2. Frequency of treatment failure depending on the presence of the minor T allele (GT + TT) of the *STAT4* polymorphism (rs7574865)

G и T полиморфизмов *KCNS1* (*rs734784*), *BAFF* (*rs9514828*) соответственно и генотипа AG полиморфизма *CTLA-4* (*rs231775*) связано со снижением этого риска.

В нашем исследовании установлено, что мутантный аллель T полиморфизма *rs10499194* гена *TNFAIP3* повышал риск неэффективности терапии ГИБП/иJAK (ОШ 2,84; $p=0,013$). В литературе нам не удалось найти данных о взаимосвязи этого полиморфизма с недостаточным ответом на терапию ГИБП/иJAK. В то же время известно, что ген *TNFAIP3* кодирует убиквитин-модифицирующий фермент A20, критический регулятор сигнального пути NF- κ B, подавляющий развитие воспалительного каскада при РА [36]. В большинстве отечественных и зарубежных исследований показана протективная роль полиморфизма *rs10499194* в развитии РА [36–39]. Можно предположить, что наличие полиморфизма *rs10499194* гена *TNFAIP3* у пациентов с уже развившимся РА может определять резистентность к терапии в результате снижения выработки провоспалительных цитокинов, являющихся мишенью для ГИБП.

Согласно полученным нами данным, наличие в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля T (GT + TT) полиморфизма *STAT4* (*rs7574865*) повышало риск неэффективности терапии в 3 раза по сравнению с носительством генотипа GG в соответствии с доминантной генетической моделью. Влияние полиморфизма гена *STAT4* *rs7574865* на риск развития РА широко обсуждается в отечественной и зарубежной литературе [21, 40–42], установлена также взаимосвязь данного полиморфизма с ответом на ГИБП. Так, в исследовании P. Cipigliano и соавт. [43] в итальянской когорте больных РА полиморфизм *STAT4* (*rs7574865*) ассоциировался с отсутствием ответа на иФНО α по критериям EULAR (ОШ 0,38; $p=0,05$). Эти данные были подтверждены при изучении связи между полиморфизмом *rs7574865* и ответом на терапию по критериям EULAR: носители вариантного аллеля хуже отвечали на терапию через 2 года (ОШ 0,16; $p=0,013$). Однако P.A. Juge и соавт. [44] при анализе взаимосвязи полиморфизма гена *STAT4* (*rs7574865*) и ответа на РТМ через 6 мес после инициации терапии не выявили статистически значимых различий ($p=0,284$) у ответивших и не ответивших на лечение пациентов в соответствии с рецессивной генетической моделью (GG + GT vs TT). Влияние мутации гена *STAT4* на эффективность терапии ГИБП может определяться тем, что кодируемый им белок является цитоплазматическим транскрипционным фактором для интерлейкина (ИЛ) 12 и ИЛ23, определяющих дифференцировку и пролиферацию Th1- и Th17-клеток [20]. Соответственно, мутация гена *STAT4* может приводить к усилению их активации и тем самым повышать выраженность иммунного воспаления [45].

Нами было показано, что минорный аллель A полиморфизма гена *TNFA* (*rs1800629*) ассоциирован с высоким риском неэффективности ГИБП/иJAK (ОШ 3,21; 95% ДИ 1,04–9,90), что согласуется с результатами большинства исследований. Так, в недавнем метаанализе R.F. Al-Sofi и соавт. [46], в котором изучалась прогностическая значимость данного полиморфизма, показано, что аллель A полиморфизма *rs1800629* гена *TNFA* -308G > A был связан с плохим ответом на иФНО α в целом (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,55–0,92) в 25 исследованиях, включавших 4341 пациента, в том числе с РА. В исследовании, не вошедшем в этот метаанализ, установлено, что отсутствие ответа на иФНО α чаще наблюдалось у носителей генотипа AG, чем генотипа GG ($p<0,05$), причем го-

моциготный вариантный генотип (AA) не выявлен ни в одном случае [47]. В работе J.R. Maxwel и соавт. [48] была обнаружена ассоциация между ответом на лечение иФНО α ($p=0,001$) и полиморфизмом гена *TNFA* -308G > A (*rs1800629*) во всей когорте больных ($n=1050$), после стратификации по препаратам вариантный генотип AA был связан со значительно худшим ответом по сравнению с аллелем G у пациентов, которым назначали этанерцепт – ЭТЦ ($p=0,001$). Крайне интересные результаты получены российским коллективом авторов под руководством И.А. Гусевой. При изучении ассоциации полиморфизмов гена *TNFA* -308G > A с первичным ответом на тоцилизумаб установлено, что у пациентов с генотипами GG и AG наблюдался хороший и удовлетворительный ответ на терапию (ОШ 8,0; 95% ДИ 1,2–52,8; $p=0,03$). В то же время генотип AA не был выявлен в исследуемой группе, что может быть связано с малым числом пациентов, не ответивших на лечение [49].

Мы показали, что наличие мутантного аллеля T в полиморфизме гена *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*) сопряжено со снижением риска неэффективности ГИБП/иJAK (ОШ 0,25; $p=0,004$). В то же время P.A. Juge и соавт. [44] установили, что *TNFSF13B* *rs9514828* (генотип CC + CT) ассоциирован с хорошим ответом на РТМ ($p=0,035$). Хотя наши данные свидетельствуют об обратном, стоит отметить, что в указанном исследовании группа не ответивших на лечение была небольшой ($n=22$) и в этой группе уровень *BAFF* до начала терапии РТМ был ниже, чем в группе ответивших на терапию, что может косвенно свидетельствовать о сниженной продукции *BAFF* из-за наличия мутантного аллеля. *BAFF* – это В-клеточный активирующий фактор, который модулирует процессы активации и дифференцировки В-клеток, вырабатывающих противолечательные антитела [50], тем самым снижая ответ на терапию ГИБП при РА [44]. Также установлена связь повышенной экспрессии гена *BAFF* с повышенной продукцией аутоантител [51] у больных РА с высокой скоростью прогрессирования заболевания [52]. Таким образом, наличие мутантного аллеля может приводить к снижению продукции *BAFF*, а следовательно, и к уменьшению продукции антилекарственных антител и провоспалительных медиаторов.

Мы обнаружили связь между полиморфизмом *KCNS1* (*rs734784*) и ответом на терапию ГИБП/иJAK и показали, что наличие в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля G (AG + GG) в 3,45 раза снижало риск неэффективности терапии по сравнению с носительством генотипа AA. Мы не встретили в литературе данных о влиянии этого гена на эффективность ГИБП/иJAK. Ген *KCNS1* кодирует субъединицу калиевого канала Kv9.1 нейронов, которая модулирует его работу, способствуя развитию хронической боли [53]. Согласно последним данным, наличие аллеля G в гене *KCNS1* (*rs734784*) (A > G) ассоциировалось с повышением риска послеоперационной боли [54, 55]. Различие наших результатов и данных литературы можно объяснить расхождением в патогенезе воспалительной боли у пациентов с РА и послеоперационной боли.

При изучении полиморфизма гена *CTLA-4* (*rs231775*) нами установлено, что генотип AG (AA + GG vs AG) снижал риск неэффективности терапии ГИБП/иJAK (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,16–0,88), это не противоречит результатам исследования N.M. Pete и соавт. [28], по данным которого аллель G ассоциировался с более благоприятным ответом по критериям

EULAR после 12 мес лечения АБЦ (G vs AA; ОШ 3,48; 95% ДИ 1,20–10,09).

В свою очередь, полиморфизмы генов *IL-6* (*rs1800795*), *IL-6R* (*rs2228145*), *TNFAIP3* (*rs6920220*), *COMT* (*rs4633*) и *IL-10* (*rs1800872*) не были связаны с риском неэффективности терапии в группе пациентов, нуждавшихся в переключении ГИБП/иЯк. Также нужно отметить, что в работе Н. Schotte и соавт. [34], которые анализировали ответ на ЭТЦ в зависимости от четырех полиморфизмов гена ИЛ10, в частности, не было установлено взаимосвязи полиморфизма *-592 C>A* (*rs1800872*) с исходом терапии ЭТЦ.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, был проанализирован только один полиморфизм для каждого выбранного гена. Возможно, в ответе на лечение участвуют другие полиморфизмы (или комбинации полиморфизмов). Кроме того, определенные ограничения связаны с относительно скромным размером выборки. Учитывая небольшое число наблюдений, мы не проводили коррекцию

множественных сравнений, поэтому наши результаты следует рассматривать лишь как предварительные.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить шесть генетических предикторов неэффективности терапии ГИБП/иЯк: *TNFAIP3* (*rs10499194*), *STAT4* (*RS7574865*), *TNFA* (*rs1800629*), *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*), *KCNK1* (*rs734784*) и *CTLA-4* (*rs231775*). Выделение этих полиморфизмов может помочь определить группу больных, требующих повышенного внимания при назначении ГИБП/иЯк, особенно после неудачи первой линии терапии. Однако, учитывая ограниченную прогностическую возможность отдельных полиморфизмов, можно полагать, что выявление комбинаций полиморфизмов генов, играющих ключевую роль в патогенезе РА и ответе на лечение ГИБП/иЯк, позволит добиться большей персонализации терапии. Для реализации подобного исследования потребуются значительное увеличение выборки, включение различных этнических групп больных, а также стратификация по классам препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: новые возможности и рекомендации. Терапевтический архив. 2016; 88(12):4-10. [Nasonov EL. Prospects for rheumatoid arthritis pharmacotherapy: New opportunities and recommendations. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(12):4-10. (In Russ.)].
2. Thomas K, Lazani A, Kaltsonoudis E, et al. Treatment patterns and achievement of the treat-to-target goals in a real-life rheumatoid arthritis patient cohort: data from 1317 patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Sep 28;12:1759720X20937132. doi: 10.1177/1759720X20937132. eCollection 2020.
3. Yu C. et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):727-738. doi: 10.1007/s10067-018-4340-7. Epub 2018 Oct 19.
4. Бобкова АО, Лила АМ. Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2023; 17(3):82-88. [Bobkova AO, Lila AM. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Joournal*. 2023;17(3): 82-88. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-82-88
5. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021;15(5):7-11. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Joournal*. 2021;15(5): 7-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
6. Smolen J, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
7. Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):95-106. doi: 10.1136/ard-2022-223365. Epub 2022 Nov 11.
8. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10.
9. Wei K, Jiang P, Zhao J, et al. Biomarkers to Predict DMARDs Efficacy and Adverse Effect in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2022 Mar 28;13:865267. doi: 10.3389/fimmu.2022.865267.
10. Wei M, Chu CQ. Prediction of treatment response: Personalized medicine in the management of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022 Mar;36(1):101741. doi: 10.1016/j.berh.2021.101741. Epub 2022 Jan 19.
11. Yoshii I, Sawada N, Chijiwa T. Clinical characteristics and variants that predict prognosis of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2022 Nov;42(11):1947-1954. doi: 10.1007/s00296-022-05124-1. Epub 2022 Apr 11.
12. Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunol Med*. 2022 Mar; 45(1):35-44. doi: 10.1080/25785826.2021.1928383. Epub 2021 May 25.
13. Novella-Navarro M, Plasencia C, Tornero C, et al. Clinical predictors of multiple failure to biological therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020 Dec 9;22(1): 284. doi: 10.1186/s13075-020-02354-1
14. Gamboa-Cardenas RV, Ugarte-Gil MF, Loreto M, et al. Clinical predictors of remission and low disease activity in Latin American early rheumatoid arthritis: data from the GLADAR cohort. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct; 38(10):2737-2746. doi: 10.1007/s10067-019-04618-x. Epub 2019 Jun 3.
15. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295-303. [Aveeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(3):295-303. (In Russ.)].
16. Law-Wan J, Sparfel MA, Derolez S, et al. Predictors of response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: An individual patient data pooled analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*. 2021 Nov;7(3):e001882. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001882.
17. Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, van Roon J, et al. Mechanisms underlying DMARD inefficacy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search // Rheumatology (United Kingdom). *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3552-3566. doi: 10.1093/rheumatology/keac114.
18. Nouri B, Nair N, Barton A. Predicting treatment response to IL6R blockers in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3603-3610. doi: 10.1093/rheumatology/keaa529.
19. Ciccacci C, Conigliaro P, Perricone C, et al. Polymorphisms in STAT-4, IL-10,

- PSORS1C1, PTPN2 and MIR146A genes are associated differently with prognostic factors in Italian patients affected by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2016 Nov;186(2):157-163. doi: 10.1111/cei.12831. Epub 2016 Aug 2.
20. Tarakji I, Habbal W, Monem F. Association Between STAT4 rs7574865 Polymorphism and Rheumatoid Arthritis: Debate Unresolved. *Open Rheumatol J*. 2018 Oct 24;12:172-178. doi: 10.2174/1874312901812010172. eCollection 2018.
21. Gao W, Dong X, Yang Z, et al. Association between rs7574865 polymorphism in STAT4 gene and rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020 Jan;71:101-103. doi: 10.1016/j.ejim.2019.11.009. Epub 2019 Nov 19.
22. Santillan-Lopez E, Mucoz-Valle JF, Oregon-Romero E, et al. Analysis of TNFSF13B polymorphisms and BAFF expression in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2022 Jun;10(6):e1950. doi: 10.1002/mgg3.1950. Epub 2022 Apr 12.
23. Wang YL, Li XY, Liu L, et al. Evaluation of genetic polymorphisms in TNF 308G/A rs1800629 associated with susceptibility and severity of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta analysis. *Exp Ther Med*. 2024 May 13;28(1):279. doi: 10.3892/etm.2024.12567. eCollection 2024 Jul.
24. Toonen EJM, Barrera P, Fransen J, et al. Meta-analysis identified the TNFA -308G > A promoter polymorphism as a risk factor for disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012 Dec 7;14(6):R264. doi: 10.1186/ar4110.
25. Shen N, Ruan Y, Lu Y, et al. Three single nucleotide polymorphisms of TNFAIP3 gene increase the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget*. 2017 Mar 28;8(13):20784-20793. doi: 10.18632/oncotarget.15265.
26. Liu W, Yang Z, Chen Y, et al. The Association Between CTLA-4, CD80/86, and CD28 Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis: An Original Study and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 2;8:598076. doi: 10.3389/fmed.2021.598076. eCollection 2021.
27. Zhou C, Gao S, Yuan X, et al. Association between CTLA-4 gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Ageing (Albany NY)*. 2021 Aug 2;13(15):19397-19414. doi: 10.18632/ageing.203349. Epub 2021 Aug 2.
28. Pete NM, Del Mar Maldonado Montoro M, Perez Ramirez C, et al. Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms of CTLA-4, CD80 and CD86 on the Effectiveness of Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Pers Med*. 2020 Nov 11;10(4):220. doi: 10.3390/jpm10040220.
29. Sainz L, Riera P, Moya P, et al. Role of IL6R Genetic Variants in Predicting Response to Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Pharmaceutics*. 2022 Sep 14;14(9):1942. doi: 10.3390/pharmaceutics14091942.
30. Schotte H, Schmidt H, Gaubitz M, et al. Interleukin-6 promoter haplotypes are associated with etanercept response in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Dec;34(12):2021-8. doi: 10.1007/s10067-015-3107-7. Epub 2015 Nov 3.
31. Augusto Silva dos Santos Rodrigues P, Lima de Oliveira, Mattos Brandro K, et al. Genetic variants in the TNF pathway impact TNFi response in a mixed population with rheumatoid arthritis. *Gene*. 2024 Nov 30;928:148804. doi: 10.1016/j.gene.2024.148804. Epub 2024 Jul 30.
32. Sainz L, Riera P, Moya P, et al. Impact of IL6R genetic variants on treatment efficacy and toxicity response to sarilumab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2023 Nov 24;25(1):226. doi: 10.1186/s13075-023-03209-1.
33. Janahiraman S, et al. Genetic Biomarkers as Predictors of Response to Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2022 Jul 20;13(7):1284. doi: 10.3390/genes13071284.
34. Schotte H, Too CL, Lee KW, et al. Putative IL-10 Low Producer Genotypes Are Associated with a Favourable Etanercept Response in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2015 Jun 24;10(6):e0130907. doi: 10.1371/journal.pone.0130907. eCollection 2015.
35. Robledo G, Davila-Fajardo CL, Marquez A, et al. Association between -174 interleukin-6 gene polymorphism and biological response to rituximab in several systemic autoimmune diseases. *DNA Cell Biol*. 2012 Sep;31(9):1486-91. doi: 10.1089/dna.2012.1684. Epub 2012 Jun 26.
36. Zhang X, Li W, Zhang X, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFAIP3 were associated with the risks of rheumatoid arthritis in northern Chinese Han population. *BMC Med Genet*. 2014 May 15;15:56. doi: 10.1186/1471-2350-15-56.
37. Wang MJ, Yang HY, Zhang H, et al. TNFAIP3 gene rs10499194, rs13207033 polymorphisms decrease the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget*. 2016 Dec 13;7(50):82933-82942. doi: 10.18632/oncotarget.12638.
38. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(1):21-30. [Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Investigation of candidate gene polymorphisms in an immune response as markers for the risk of developing rheumatoid arthritis and producing autoantibodies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):21-30. (In Russ.)].
39. Гусева ИА. Молекулярно-генетическая характеристика раннего ревматоидного артрита. Молекулярная медицина. 2016; 14(1):15-21. [Guseva IA. Molecular-genetic characteristics of range rheumatoid arthritis. *Molekulyarnaya meditsina*. 2016;14(1):15-21. (In Russ.)].
40. Гусева ИА, Крылов МЮ, Демидова НВ и др. Полиморфизм rs7574865 гена STAT4 и риск развития раннего ревматоидного артрита (исследование Ремарка). Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):62-65. [Guseva IA, Krylov MYu, Demidova NV, et al. The RS7574865 polymorphism of the stat4 gene and risk of early rheumatoid arthritis development (The remarka study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(1):62-65. (In Russ.)].
41. Elshazli R, Settin A. Association of PTPN22 rs2476601 and STAT4 rs7574865 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A meta-analysis update. *Immunobiology. Immunobiology*. 2015 Aug;220(8):1012-24. doi: 10.1016/j.imbio.2015.04.003. Epub 2015 Apr 28.
42. Ebrahimiyan H, Mostafaei S, Aslani S, et al. Studying the Association between STAT4 Gene Polymorphism and Susceptibility to Rheumatoid Arthritis Disease: An Updated Meta-Analysis. *Iran J Immunol*. 2019 Mar;16(1):71-83. doi: 10.22034/IJI.2019.39408.
43. Conigliaro P, Ciccacci C, Politi C, et al. Polymorphisms in STAT4, PTPN2, PSORS1C1 and TRAF3IP2 Genes Are Associated with the Response to TNF Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0169956. doi: 10.1371/journal.pone.0169956. eCollection 2017.
44. Juge PA, Gazal S, Constantin A, et al. Variants of genes implicated in type 1 interferon pathway and B-cell activation modulate the EULAR response to rituximab at 24 weeks in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017 Sep 28;3(2):e000448. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000448. eCollection 2017.
45. Jiang X, Zhou Z, Zhang Y, et al. An updated meta-analysis of the signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) rs7574865 G/T polymorphism and rheumatoid arthritis risk in an Asian population. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(6):477-80. doi: 10.3109/03009742.2014.918174. Epub 2014 Sep 2.
46. Al-Sofi RF, Bergmann MS, Nielsen CH, et al. The Association between Genetics and Response to Treatment with Biologics in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, and Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024 May 26;25(11):5793. doi: 10.3390/ijms25115793.
47. Wang Z, Kong L, Zhang H, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha -308G/A Gene Polymorphisms Combined with Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Efficacy and Safety of Anti-TNF- α Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, and Psoriasis Arthritis. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 21;12:811719. doi: 10.3389/fphar.2021.811719. eCollection 2021.

48. Maxwel JR, Potter C, Hyrich KL, et al. Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet.* 2008 Nov 15;17(22):3532-8. doi: 10.1093/hmg/ddn245. Epub 2008 Aug 19.
49. Гусева ИА, Панасюк ЕЮ, Сорока НЕ и др. Ассоциативная взаимосвязь генетических маркеров с эффективностью лечения ревматоидного артрита тоцилизумабом. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(4):377-382.
- [Guseva IA, Panasyuk EYu, Soroka NE, et al. Association of genetic markers with the efficiency of tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;51(4):377-382. (In Russ.)].
50. Hernandez-Breijo B, Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, et al. BAFF predicts immunogenicity in older patients with rheumatoid arthritis treated with TNF inhibitors. *Sci Rep.* 2021 Jun 2;11(1):11632. doi: 10.1038/s41598-021-91177-4.
51. Camarena DC, Marin-Rosales M, Cruz A, et al. Analysis of TNFSF13B polymorphisms and BAFF expression in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome patients. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Jun;10(6):e1950. doi: 10.1002/mgg3.1950. Epub 2022 Apr 12.
52. Wei F, Chang Y, Wei W. The role of BAFF in the progression of rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2015 Dec;76(2):537-544. doi: 10.1016/j.cyto.2015.07.014. Epub 2015 Jul 18.
53. Costigan M, Belfer I, Griffin RS, et al. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acid-changing allele in KCNS1. *Brain.* 2010 Sep;133(9):2519-27. doi: 10.1093/brain/awq195. Epub 2010 Aug 18.
54. Chidambaran V, Gang Y, Pilipenko V, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Genetic Risk of Developing Chronic Postsurgical Pain. *J Pain.* 2020 Jan-Feb;21(1-2):2-24. doi: 10.1016/j.jpain.2019.05.008. Epub 2019 May 23.
55. Глемба КЕ, Гусева ИА, Каратеев АЕ и др. Влияние полиморфизмов генов KCNS1, COMT и OPRM1 на развитие послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):578-583. [Glemba KE, Guseva IA, Karateev AE, et al. Polymorphisms of the KCNS1, COMT and OPRM1 genes and development of postoperative pain in patients with osteoarthritis who underwent total knee or hip replacement. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021; 59(5):578-583. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.11.2024/12.01.2025/15.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-008, номер государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic research topic FURS-2022-008, state assignment number 1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бобкова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

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

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Шабатина М.В. <https://orcid.org/0009-0009-7981-5360>

Коновалова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4316-1077>

Варламов Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-7004-981X>

Композиционный состав тела и состояние скелетных мышц у больных ревматоидным артритом на фоне генно-инженерной биологической терапии

Добровольская О.В., Козырева М.В., Демин Н.В., Феклистов А.Ю., Торопцова Н.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — оценить композиционный состав тела и состояние мышечной ткани у женщин с ревматоидным артритом (РА) в зависимости от проводимой базисной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 138 пациенток (средний возраст — $60,8 \pm 8,6$ года) с достоверным РА. Из них 18 получали ингибиторы фактора некроза опухоли α , 30 — ритуксимаб, 19 — абатацепт и 71 — монотерапию метотрексатом (МТ). Проведены клинико-лабораторное обследование, определение состава тела с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии и тесты оценки мышечной силы и физической работоспособности.

Результаты и обсуждение. Мышечная и жировая масса, минеральная плотность костей и мышечная сила не различались в зависимости от базисной терапии. В то же время у женщин, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), реже, чем на фоне монотерапии МТ, скорость ходьбы составляла $\leq 0,8$ м/с ($p < 0,001$). Установлены значимые корреляции между терапией ГИБП и физической работоспособностью, оцененной с помощью краткого комплекса тестов физической формы ($p = 0,035$) и скорости ходьбы ($p = 0,003$). Логистический регрессионный анализ подтвердил взаимосвязь терапии ГИБП с функциональным состоянием мышц.

Заключение. Не выявлено различий в композиционном составе тела в зависимости от вида базисной терапии. Терапия ГИБП по сравнению с монотерапией МТ была ассоциирована с лучшим функциональным состоянием скелетных мышц, оцененным по скорости ходьбы и с помощью краткого комплекса тестов физической формы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; состав тела; генно-инженерные биологические препараты; физическая работоспособность.

Контакты: Ольга Валерьевна Добровольская; olgavdobr@mail.ru

Для ссылки: Добровольская ОВ, Козырева МВ, Демин НВ, Феклистов АЮ, Торопцова НВ. Композиционный состав тела и состояние скелетных мышц у больных ревматоидным артритом на фоне генно-инженерной биологической терапии. Современная ревматология. 2025;19(1):29–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-29-34

Body composition and skeletal muscles status in patients with rheumatoid arthritis during treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs

Dobrovolskaya O. V., Kozyreva M. V., Demin N. V., Feklistov A. Yu., Toroptsova N. V.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to evaluate body composition and functional status of muscle tissue in women with rheumatoid arthritis (RA) in relation to background therapy.

Material and methods. The study included 138 patients (mean age 60.8 ± 8.6 years) with confirmed RA. Of these, 18 received tumor necrosis factor- α inhibitors, 30 rituximab, 19 abatacept and 71 methotrexate (MTX) monotherapy. A clinical and laboratory examination, evaluation of body composition using dual-energy X-ray densitometry and tests to assess muscle strength and physical performance were performed.

Results and discussion. Muscle and fat mass, bone mineral density and muscle strength did not differ depending on the background therapy. At the same time, gait speed ≤ 0.8 m/s was less frequent in women receiving biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) compared to MT monotherapy ($p < 0.001$). Significant correlations were found between bDMARD therapy and physical performance as assessed by the results of a short physical performance battery ($p = 0.035$) and gait speed ($p = 0.003$). Logistic regression analysis confirmed the association between bDMARD therapy and muscle functional state.

Conclusion. No differences in body composition were found depending on the type of background therapy. bDMARD therapy was associated with better skeletal muscle functional state as assessed by gait speed and a short physical performance battery compared to MT monotherapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; body composition; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; physical performance.

Contact: Olga Valerievna Dobrovolskaya; olgavdobr@mail.ru

For reference: Dobrovolskaya OV, Kozyreva MV, Demin NV, Feklistov AYU, Toroptsova NV. Body composition and skeletal muscles status in patients with rheumatoid arthritis during treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):29–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-29-34

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее частых аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваний. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), частота РА среди населения в возрасте 50 лет и старше составила 1,7% [1]. Развивающийся при РА эрозивный артрит может быстро приводить к существенному ограничению движений и инвалидизации пациента. Снижение двигательной активности является одним из известных механизмов развития саркопении (СП) у больных РА. Повышенная активность провоспалительных цитокинов, в том числе так называемых саркоактивных, также может способствовать постепенному уменьшению мышечной массы [2, 3]. В различных исследованиях частота СП при РА варьируется от 4,5 до 40% [4, 5].

Можно предполагать, что использование противовоспалительной терапии, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), у пациентов с РА должно оказывать положительное влияние не только на активность заболевания и патологию суставов, но и на состояние мышечной ткани. Этого подтверждается данными Е. Hasegawa и соавт. [6] об уменьшении частоты СП при использовании ГИБП, в частности различных ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), абатацепта (АБЦ) и тоцилизумаба (ТЦЗ). Однако G. Vial и соавт. [7] выявили положительное влияние на мышечную массу только у иФНО α , а при использовании других ГИБП (АБЦ, ритуксимаб – РТМ – и ТЦЗ) такого эффекта не наблюдали. В более ранней работе J. Serelis и соавт. [8] у женщин с РА не отмечено значимых изменений общей мышечной и жировой массы на фоне лечения иФНО α . В то же время М. Toghi и соавт. [9] в одно-

моментном исследовании установили, что у пациентов с РА ГИБП независимо от их класса являлись фактором, снижавшим вероятность развития СП.

Изучение связи терапии ГИБП и композиционного состава тела проводится сравнительно недавно, необходимо накопление собственного материала, полученного на российской популяции пациентов с РА.

Цель исследования – сравнительная оценка композиционного состава тела и состояния мышечной ткани у женщин с РА, получавших различную базисную терапию.

Материал и методы. В исследование включены женщины с РА, соответствовавшие критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., в возрасте 40–75 лет, не менее 3 мес получавшие ГИБП (АБЦ, РТМ или иФНО α). Контрольную группу составили никогда не использовавшие ГИБП пациентки с РА, которым проводилась монотерапия метотрексатом (МТ).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту. У всех пациенток отсутствовали *критерии не-включения*, к которым относились: асептический некроз бедренной, большеберцовой, плечевой костей; наличие различных металлоконструкций и эндопротезов, искажающих результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual X-ray Absorptiometry, DXA); заболевания сердечно-сосудистой системы, осложненные недостаточностью кровообращения II–III стадии; хронические заболевания легких с дыхательной недостаточностью II–III степени; хронический гепатит; цирроз печени; воспалительные заболевания кишечника; хроническая бо-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с РА (n=138)
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with RA (n=138)

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±СО	60,7±8,8
ИМТ, кг/м ² , М±СО	26,9±5,1
ИМТ <18 кг/м ² , n (%)	3 (2,2)
18 ≤ИМТ <25 кг/м ² , n (%)	47 (34,1)
25 ≤ИМТ <30 кг/м ² , n (%)	55 (39,9)
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	33 (23,9)
Число женщин в постменопаузе, n (%)	122 (88,4)
Длительность постменопаузы, годы, М±СО	13,2±8,5
Курение, n (%)	27 (19,6)
Низкоэнергетические переломы, n (%):	
в анамнезе	41 (29,7)*
позвонок	12 (8,7)
периферических костей	32 (23,2)
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [5,0; 15,0]
РФ+, n (%)	116 (84,1)
АЦЦП+, n (%)	113 (81,9)
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [13; 37]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [1,3; 18,8]
DAS28, М±СО	4,97±1,19
Активность по DAS28, n (%):	
высокая	65 (47,1)
умеренная	68 (49,3)
низкая	5 (3,6)
Рентгенологическая характеристика РА, n (%):	
неэрозивный	5 (3,6)
эрозивный	133 (96,4)
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,125 [0,750; 1,875]
Функциональный класс, n (%):	
I	6 (4,3)
II	132 (95,7)

Примечание. * – у 14 (10,1%) пациенток в анамнезе отмечены повторные низкоэнергетические переломы. ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ – Health Assessment Questionnaire Disability Index.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациенток с РА в зависимости от терапии
Table 2. Comparative characteristics of patients with RA depending on therapy

Показатель	иФНОα (n=18), 1	РТМ (n=30), 2	АБЦ (n=19), 3	МТ (n=71), 4	p
Возраст, годы, M±CO	61,1±7,8	61,0±7,5	60,3±10,1	60,6±9,1	0,998
Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [7; 16]	11 [8; 20]	10 [5; 18]	7 [3; 10]	0,022 p₂₋₄=0,004
Длительность базисной терапии, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	21 [9; 36]	16 [12; 36]	27 [6; 60]	45 [12; 84]	0,173
Прием ГК, n (%)	12 (66,7)	18 (60,0)	14 (77,8)	28 (39,4)	0,016 p₁₋₄=0,038 p₂₋₄=0,008 0,216
Длительность приема ГК, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 6]	5 [2; 8]	8 [2; 9]	3 [1; 5]	
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	18 [13; 37]	15 [9; 27]	30 [18; 46]	24 [14; 38]	0,027 p₂₋₃=0,019 p₂₋₄=0,009
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,4 [1,1; 38,8]	2,6 [1,0; 10,3]	6,6 [3,6; 15,9]	5,3 [1,4; 19,2]	
DAS28, M±CO	5,01±1,12	4,65±1,18	4,97±1,30	5,12±1,20	0,671 0,398
HAQ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,125 [0,625; 1,500]	1,000 [0,500; 1,500]	0,950 [0,500; 1,750]	1,238 [0,750; 2,000]	0,211

лезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин; заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, гипертиреоз, первичный гиперпаратиреоз); перекрестные ревматические синдромы; наблюдение онкологом или психиатром на момент скрининга.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и получило одобрение локального этического комитета. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

На каждую пациентку заполнялась индивидуальная карта, в которую вносились данные анамнеза, антропометрические показатели: рост, масса тела, ИМТ, окружность талии, бедер, плеча и голени недоминантных конечностей, результаты лабораторного обследования (клинический, биохимический и иммунологический анализы крови) и DXA. DXA выполнялась на аппарате Lunar Prodigy (GE, США) по программе сканирования всего тела и определения минеральной плотности кости (МПК) в стандартных областях измерения: поясничном отделе позвоночника, L_{1-iv}, шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ). Анализировали тощую массу (ТМ), аппендикулярную мышечную массу (АММ), аппендикулярный мышечный индекс (АМИ), который определяли как отношение АММ (в кг) к росту (в м²). АММ <15 кг и/или АМИ <5,5 кг/м² расценивали как низкую мышечную массу. Кроме того, изучали относительную общую жировую массу (ОЖМ); ее показатель >35% считали ожирением по денситометрическому критерию.

Состояние мышечной ткани представляли как совокупность мышечной силы и физической работоспособности. Мышечную силу верхних и нижних конечностей определяли по данным кистевой динамометрии и теста «Встать со стула» (ВСС). Для оценки физической работоспособности использовали краткую батарею тестов физического функционирования (The Short Physical Performance Battery, SPPB) и скорость ходьбы на 4 м.

При анализе данных применяли точки разделения, соответствующие сниженной мышечной массе, силе и работоспособности, предложенные Европейской рабочей группой по изучению саркопении у пожилых людей [10].

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (data analysis software system, version 12. www.statsoft.com, США). В зависимости от соответствия данных закону нормального распределения результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±CO) или медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Значимость различий для непрерывных показателей между двумя независимыми группами определяли по U-тесту Манна–Уитни, между несколькими независимыми группами – с помощью критерия Краскела–Уоллиса; при сравнении частот использовался критерий χ². Проведен корреляционный (по Кендаллу) и логистический регрессионный анализ для установления ассоциаций между показателями физического состояния мышечной ткани и терапией ГИБП. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Обследовано 138 пациенток с РА, средний возраст – 60,7±8,8 года (табл. 1). Большинство (88,3%) женщин находились в постменопаузе. Принимали пероральные глюкокортикоиды (ГК) >3 мес 60 (50,0%) пациенток, медиана суточной дозы ГК составляла 5,0 [2,5; 7,5] мг в преднизолоновом эквиваленте. 30 пациенток получали РТМ (1000 мг/6 мес), 19 – АБЦ (750–1000 мг 1 раз в месяц), 18 – иФНОα, в том числе адалимумаб 40 мг/2 нед (n=6), инфликсимаб 3 мг/кг массы тела 1 раз в 8 нед (n=2), цертолизумаб пэгол 200–400 мг/мес (n=2), этанерцепт 50 мг/нед (n=8); 71 больная никогда не лечилась ГИБП и находилась на монотерапии МТ. Различий по возрасту между группами в зависимости от вида базисной терапии не обнаружено (p>0,05).

Сравнительный анализ показал, что пациентки, получавшие ГИБП, имели большую длительность заболевания

Таблица 3. Антропометрические и денситометрические показатели у пациенток с РА в зависимости от терапии
Table 3. Anthropometric and densitometric parameters in patients with RA depending on therapy

Показатель	иФНОα (n=18), 1	РТМ (n=30), 2	АБЦ (n=19), 3	МТ (n=71), 4	p
ИМТ, кг/м ² , M±CO	26,1±4,6	26,4±5,5	26,9±5,3	27,4±5,0	0,726
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	5 (27,8)	16 (53,3)	7 (36,8)	5 (7,0)	<0,001 p ₁₋₄ =0,013 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,001
Окружность недоминантной конечности, см, M±CO:					
голень	35,1±5,2	35,4±4,5	35,5±3,6	35,7±3,7	0,935
плечо	29,3±4,4	29,1±4,4	28,9±3,6	29,7±4,1	0,806
Окружность талии, см, M±CO	90,8±14,1	85,9±11,9	87,8±11,8	89,7±13,74	0,529
Окружность бедер, см, M±CO	98,8±9,9	101,7±10,6	103,8±11,8	101,0±8,2	0,890
Окружность талии / окружность бедер, см, M±CO	0,91±0,09	0,84±0,08	0,83±0,06	0,87±0,09	0,089
Тошная масса, кг, Me [25-й; 75-й перцентили]	37,7 [33,7; 42,2]	36,6 [32,4; 42,0]	40,0 [35,9; 46,0]	39,4 [35,5; 42,7]	0,133
АММ, кг, Me [25-й; 75-й перцентили]	15,4 [13,8; 18,2]	15,2 [13,3; 17,3]	16,8 [15,1; 19,6]	16,7 [15,2; 18,3]	0,058
АМИ, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [5,4; 6,7]	5,9 [5,3; 6,8]	7,0 [5,7; 7,6]	6,4 [5,8; 7,3]	0,052
Частота низкой мышечной массы, n (%)	9 (50,0)	8 (26,7)	3 (15,8)	12 (16,9)	0,022 p ₁₋₃ =0,026 p ₁₋₄ =0,003
ОЖМ, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	40,9 [35,5; 46,4]	41,8 [37,1; 47,0]	38,8 [33,1; 46,2]	40,8 [35,8; 45,1]	0,383
Ожирение по DXA, n (%)	14 (77,8)	25 (83,3)	14 (73,7)	55 (77,5)	0,412
МПК, г/см ² , Me [25-й; 75-й перцентили]:					
L ₁₋₄	0,951 [0,881; 1,132]	0,959 [0,885; 1,153]	1,052 [0,955; 1,182]	1,027 [0,865; 1,158]	0,559
ШБ	0,769 [0,719; 0,833]	0,784 [0,713; 0,888]	0,851 [0,752; 0,969]	0,810 [0,731; 0,916]	0,484
ПОБ	0,804 [0,752; 0,919]	0,868 [0,746; 0,939]	0,837 [0,764; 1,006]	0,852 [0,779; 0,992]	0,559

(p=0,001). В этой группе большее число больных принимали пероральные ГК (p=0,016; табл. 2).

Сравнительная характеристика композиционного состава тела в зависимости от проводимой терапии представлена в табл. 3. Не выявлено значимых различий между группами по антропометрическим параметрам, показателям мышечной и жировой массы.

Низкая мышечная масса имела у 32 (23,2%) пациенток с РА: у 20 (29,9%) в группе ГИБП и у 12 (16,9%) в группе МТ (p=0,072). Во всех группах ГИБП ожирение, определяемое по ИМТ, встречалось значимо чаще, чем в группе МТ. В то же время не было различий в частоте ожирения, выявленного при DXA (p>0,05). Не установлено также различий в величине МПК во всех областях измерения в зависимости от варианта базисной терапии (см. табл. 3).

В табл. 4 представлены результаты оценки мышечной силы и физической работоспособности у женщин с РА при разных видах базисной терапии. При множественном сравнении не выявлено различий в силе мышц верхних и нижних конечностей, но пациенток с низким результатом теста ВСС в группе МТ было больше, чем в группе АБЦ (p=0,038). Не выявлено различий в частоте выполнения теста ВСС между группами пациенток, получавших различные ГИБП (p>0,05).

Низкая физическая работоспособность по общему счету SPPB в группе АБЦ наблюдалась значимо реже по сравнению со всеми другими группами. Скорость ходьбы, указывавшая на плохое функциональное состояние мышц, в группе МТ отмечалась чаще (в 56,3% случаев), чем у пациенток, находившихся на терапии ГИБП (p=0,002; см. табл. 4). Установлены значимые корреляции терапии ГИБП с физической работоспособностью по SPPB (p=0,035) и со скоростью ходьбы (p=0,003).

Для выявления преимущества ГИБП по сравнению с МТ по влиянию на физическую работоспособность был проведен логистический регрессионный анализ. Риск сниженной физической работоспособности скелетных мышц в группе ГИБП был меньше, чем в группе МТ, наилучшим протективным эффектом обладал АБЦ (табл. 5).

Обсуждение. В обзоре, представленном в 2021 г. J.G. Letarouilly и соавт. [11], подчеркнуто, что изменения состава тела у пациентов с РА привлекают к себе все больше внимания. Вместе с тем показано, что в проведенных работах имелись значительные ограничения, среди которых на первое место следует поставить трудность оценки распространенности сниженной мышечной массы у пациентов с РА, поскольку для ее определения использовались разные критерии. Многие исследования, в которых оценивалось влияние ГИБП на состав тела и состояние мышечной

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Результаты тестирования мышечной силы и физической работоспособности у пациенток с РА в зависимости от терапии
Table 4. Results of muscle strength and physical performance testing in patients with RA depending on therapy

Показатель	иФНОα (n=18), 1	РТМ (n=30), 2	АБЦ (n=19), 3	МТ (n=71), 4	p
Динамометрия, кг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [8,0; 15,7]	14,0 [10,0; 16,7]	11,5 [9,0; 18,0]	12,0 [8,2; 17,4]	0,565
Динамометрия <16 кг, n (%)	12 (66,7)	17 (56,7)	12 (63,2)	43 (60,6)	0,915
Тест ВСС, с, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,8 [14,5; 24,1]	14,7 [12,3; 22,0]	14,3 [11,7; 19,1]	16,9 [13,4; 22,0]	0,178
Тест ВСС >15 с или не выполнен, n (%)	12 (66,7)	14 (46,7)	7 (36,8)	45 (63,4)	0,098 p₃₋₄=0,038
SPPB, счет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [8; 10]	10 [9; 11]	10 [9; 11]	9 [7; 9]	0,102
SPPB ≤8 баллов, n (%)	8 (44,4)	10 (33,3)	1 (5,3)	29 (40,8)	0,027 p₁₋₃=0,006 p₂₋₃=0,022 p₃₋₄=0,004
Скорость ходьбы, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,86 [0,82; 0,99]	1,03 [0,86; 1,20]	0,96 [0,72; 1,20]	0,80 [0,68; 1,02]	0,340
Скорость ходьбы ≤0,8 м/с, n (%)	3 (16,7)	9 (30,0)	5 (26,3)	40 (56,3)	0,002 p₁₋₄=0,003 p₂₋₄=0,016 p₃₋₄=0,020

ткани, не обладали достаточной статистической мощностью, что не позволило сделать обобщающих выводов. Также авторы отмечают отсутствие данных о влиянии на состав тела у пациенток с РА таких ГИБП, как АБЦ или РТМ.

Основной целью нашей работы была оценка композиционного состава тела и сравнение состояния мышечной ткани у пациенток с РА, получавших различные ГИБП или МТ. Было установлено, что пациентки не различались по композиционному составу тела в зависимости от приема ГИБП или МТ.

Частота низкой мышечной массы в обследованной группе составила 23,2%, что является средним значением в широком диапазоне частоты СП у пациенток с РА, по данным разных авторов [4–6].

На сегодняшний день в большинстве работ, посвященных оценке ассоциаций между ГИБП и состоянием мышечной ткани, изучались иФНОα. В эксперименте на биологической модели показаны участие ФНОα в генезе СП и успешное предотвращение ее развития путем медикаментозной блокады этого провоспалительного цитокина [12].

В работе Н.В. Yun и соавт. [13] низкая мышечная масса была связана с использованием иФНОα, в отличие от мышечной силы и физической работоспособности, а СП, диагностированная с использованием различных классификационных критериев, не ассоциировалась с терапией иФНОα. Авторы сделали вывод о необходимости проведения хорошо спланированных проспективных исследований с использованием иФНОα для оценки взаимосвязи мышечной массы с функциональным состоянием мышц.

В настоящей работе низкая мышечная масса в группе иФНОα встречалась значительно чаще, чем в группах АБЦ

и МТ. В то же время функциональное состояние мышц, оцененное по скорости ходьбы, в группе иФНОα было значительно лучше, чем в группе МТ.

Французские авторы, помимо положительной ассоциации иФНОα с параметрами мышечной массы, установили значимую положительную связь показателей динамометрии кистей и 6-минутной ходьбы с этими препаратами при их использовании в течение 6–12 мес. В то же время у больных, получавших другие ГИБП, значимых изменений мышечной силы и физической работоспособности не выявлено. Однако в этом исследовании иФНОα получали 47 пациентов, а другие препараты с разными механизмами действия (РТМ, АБЦ и ТЦЗ) – всего 18 больных, объединенных в одну группу [7].

В нашем исследовании женщины, которым назначали АБЦ, не отличались от лечившихся МТ по параметрам состава тела, вместе с тем выявлены значимые различия между этими группами по частоте сниженной физической работоспособности (см. табл. 2, 3). По результатам тестов, оценивавших мышечную силу и физическую работоспособность, пациенты, получавшие РТМ, значительно отличались от тех, кто лечился МТ, только по частоте низкой скорости ходьбы (p=0,016).

Таблица 5. Риск низкой физической работоспособности на фоне лечения ГИБП по сравнению с терапией МТ, ОШ (95% ДИ)

Table 5. Risk of low physical performance during treatment with bDMARD compared to MT therapy, OR (95% CI)

Препарат	SPPB	p	Скорость ходьбы	p
иФНОα	1,05 (0,74–1,49)	0,782	0,54 (0,34–0,84)	0,007
РТМ	0,85 (0,54–1,34)	0,481	0,58 (0,36–0,92)	0,020
АБЦ	0,08 (0,01–0,79)	0,031	0,28 (0,09–0,89)	0,031
ГИБП (вся группа)	0,57 (0,28–1,18)	0,128	0,26 (0,13–0,55)	<0,001

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Медиана длительности применения ГИБП составила 16 мес для РТМ, 21 мес для ИФНОα и 27 мес для АБЦ, это позволяет предположить, что выявленные нами ассоциации с функциональным состоянием скелетных мышц обусловлены именно фактом данного вида терапии.

Ограничениями представленной работы являлись ее одномоментный характер; малая численность групп, получавших различные ГИБП; отсутствие исходных показателей состава тела и данных о функциональном состоянии скелетных мышц, что могло повлиять на результат. Все это указывает на необходимость проведения проспективных исследований

для подтверждения положительного влияния ГИБП на состояние мышечной ткани у больных РА.

Заключение. В настоящей работе не выявлено различий в композиционном составе тела в зависимости от вида базисной терапии. Терапия ГИБП по сравнению с монотерапией МТ была ассоциирована с лучшим функциональным состоянием скелетных мышц, которое оценивали по скорости ходьбы и результатам краткого комплекса тестов физической формы. Наилучшие результаты функциональных проб получены в группе АБЦ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ и др. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):310-315. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Demin NV, et al. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteoscreening Russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):310-315. (In Russ.)].
2. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct;43(10):1219-23. doi: 10.1093/rheumatology/keh321. Epub 2004 Aug 3.
3. Lozada-Mellado M, Llorente L, Hinojosa-Azaola A, et al. Inflammatory profile in patients with rheumatoid arthritis and sarcopenia. *Clin Rheumatol*. 2024 Jun;43(6):1865-1870. doi: 10.1007/s10067-024-06974-9. Epub 2024 Apr 26.
4. Dietzel R, Wiegmann S, Borucki D, et al. Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis using the revised EWGSOP2 and the FNIH definition. *RMD Open*. 2022 Sep;8(2):e002600. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002600.
5. Ngeuleu A, Allali F, Medrara L, et al. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017 Jun;37(6):1015-1020. doi: 10.1007/s00296-017-3665-x. Epub 2017 Mar 3.
6. Hasegawa E, Ito S, Kurosawa Y, et al. The Efficacy of Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs on Sarcopenia in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2023;62(3):373-379. doi: 10.2169/internalmedicine.9600-22. Epub 2023 Feb 1.
7. Vial G, Lambert C, Pereira B, et al. The Effect of TNF and Non-TNF-Targeted Biologics on Body Composition in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2021 Jan 29;10(3):487. doi: 10.3390/jcm10030487.
8. Serelis J, Kontogianni MD, Katsiougianis S, et al. Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Jun;27(6):795-7. doi: 10.1007/s10067-008-0855-7. Epub 2008 Feb 28.
9. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Jul;29(4):589-595. doi: 10.1080/14397595.2018.1510565. Epub 2018 Sep 11.
10. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1; 48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
11. Letarouilly JG, Flipo RM, Cortet B, et al. Body composition in patients with rheumatoid arthritis: a narrative literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Jun 21;13:1759720X211015006. doi: 10.1177/1759720X211015006. eCollection 2021.
12. Sciorati C, Gamberale R, Monno A, et al. Pharmacological blockade of TNFα prevents sarcopenia and prolongs survival in aging mice. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 26;12(23):23497-23508. doi: 10.18632/aging.202200. Epub 2020 Nov 26.
13. Yun HW, Kim CJ, Kim JW, et al. The Assessment of Muscle Mass and Function in Patients with Long-Standing Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2021 Aug 4;10(16):3458. doi: 10.3390/jcm10163458.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.11.2024/18.01.2025/22.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы (регистрационный номер 1021051403074-2).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of a basic scientific topic (registration number 1021051403074-2).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Добровольская О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Козырева М.В. <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>

Демин Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

Феклистов А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

Торопцова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Новые возможности терапии системной красной волчанки. Сколько стоит эффект?

Пядушкина Е.А.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Ягненкова Е.Е.¹, Игнатьева В.И.^{3,4,5}, Деркач Е.В.¹

¹АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва; ⁵ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 12; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; ⁵Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В ранее проведенном нами исследовании показано, что новый генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) анифролумаб (АФМ) может рассматриваться как затратно-эффективная альтернатива белимумабу (БЛМ) в терапии системной красной волчанки (СКВ). После рассмотрения комиссией Минздрава России по формированию перечней АФМ был рекомендован к включению в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Цель исследования – клинико-экономический анализ (КЭА) применения ГИБП для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СКВ, актуализация выполненного ранее КЭА с учетом изменившихся обстоятельств, в том числе популяционных, ценовых характеристик и нормативно-правовых актов, в условиях российского здравоохранения и оценка влияния изменений на полученные результаты.

Материал и методы. КЭА проводился на основании результатов непрямого сравнения эффективности препаратов АФМ и БЛМ с использованием анализа «затраты-эффективность». Затраты на лекарственную терапию с применением сравниваемых ГИБП в течение 1 года, соотношение затрат и эффективности и инкрементный показатель приращения эффективности затрат пересчитаны с учетом изменившихся показателей. Представлено сравнение ключевых результатов анализа.

Результаты и обсуждение. Непрямое сравнение показало статистически значимые преимущества АФМ перед БЛМ по критерию SRI-4: отношение шансов – 2,61 (95% доверительный интервал 1,22–5,58). Стоимость терапии 1 пациента в течение 52 нед для АФМ в сочетании со стандартной терапией составила 655,5 тыс. руб., для БЛМ – 622 тыс. руб., разница затрат – 5,1%. При назначении АФМ стоимость эффекта (достижения ответа на терапию по критерию SRI-4) у 1 пациента равнялась 1181 тыс. руб., что на 38,6% ниже, чем при использовании БЛМ (1924 тыс. руб.). Дополнительные затраты на достижение ответа по SRI-4 у 1 дополнительного пациента для АФМ по сравнению с БЛМ составили 144 тыс. руб., что значительно меньше аналогичного показателя, рассчитанного ранее, – 3,4 млн руб.

Заключение. КЭА с учетом актуальных данных позволяет сделать вывод, что применение АФМ у пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ является экономически целесообразным в условиях российского здравоохранения. Расширение перечня ЖНВЛП за счет включения новых, более эффективных и экономически оправданных опций, регистрация предельных отпускных цен позволят повысить доступность терапии СКВ, снизить финансовую нагрузку на бюджеты субъектов Российской Федерации и обеспечить большее число пациентов необходимым лечением.

Ключевые слова: системная красная волчанка; генно-инженерные биологические препараты; анифролумаб; белимумаб; клинико-экономический анализ.

Контакты: Елена Александровна Пядушкина; epyadushkina@mail.ru

Для ссылки: Пядушкина ЕА, Лиля АМ, Ягненкова ЕЕ, Игнатьева ВИ, Деркач ЕВ. Новые возможности терапии системной красной волчанки. Сколько стоит эффект? Современная ревматология. 2025;19(1):35–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-35-43

New possibilities for the treatment of systemic lupus erythematosus. How much does the effect cost?

Pyadushkina E.A.¹, Lila A.M.^{2,3}, Yagnenkova E.E.¹, Ignatyeva V.I.^{3,4,5}, Derkach E.V.¹

¹National Center for Health Technology Assessment, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹12, Butlerov Street, Moscow 117485, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990, Russia; ⁵8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Our previous study has shown that the new biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) anifrolumab (AFM) can be considered as a cost-effective alternative to belimumab (BLM) in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). Following a review by the Commission of the Ministry of Health of Russia, AFM was recommended for inclusion in the List of vital and Essential Drugs (VED).

Objective: to conduct a clinical and economic analysis (CEA) of the use of bDMARD for the treatment of adult patients with moderate to severe SLE, to update the previously conducted CEA considering changing circumstances, including populational changes, price characteristics and law in the context of the Russian healthcare system, and to assess the impact of changes.

Material and methods. The CEA was conducted from a healthcare system perspective and was based on the results of an indirect comparison of the efficacy of AFM and BLM drugs using a cost-effectiveness analysis. The costs of drug therapy with the compared bDMARDs for one year, the cost-effectiveness ratio and the incremental indicator of cost-effectiveness growth were calculated. Drug prices were calculated based on the register of maximum retail prices for drugs from the VED. A comparison of the main results of the analysis is presented.

Results and discussion. The results of the indirect comparison of efficacy showed statistically significant advantages of AFM over BLM according to the SRI-4 criterion: odds ratio – 2.61 (95% confidence interval 1.22–5.58). The cost of therapy for one patient for 52 weeks, recalculated considering the changed indicators, for AFM in combination with standard therapy was 655.5 thousand rubles, for BLM – 622 thousand rubles, the difference in cost was 5.1%. When prescribing AFM, the cost of the effect (achieving a response to therapy according to the SRI-4 criterion) in one patient was 1181 thousand rubles, which is 38.6% lower than when using BLM (1924 thousand rubles). The additional cost of achieving a response according to SRI-4 in one additional patient for AFM compared to BLM amounted to 144 thousand rubles, which is significantly less than the previously calculated similar indicator – 3.4 million rubles.

Conclusion. The CEA, considering the current data allows us to conclude that the use of AFM in patients with moderate to severe SLE is economically feasible within the framework of the Russian healthcare system. The expansion of the VED list by including new, more effective and economically justifiable options, and registration of maximum retail prices will increase the availability of SLE therapy, reduce the financial burden on the budgets of regions of the Russian Federation and enable more patients to receive the necessary treatment.

Keywords: systemic lupus erythematosus; genetically engineered biological drugs; anifrolumab; belimumab; clinical and economic analysis.

Contact: Elena Aleksandrovna Pyadushkina; epyadushkina@mail.ru

For reference: Pyadushkina EA, Lila AM, Yagnenkova EE, Ignatyeva VI, Derkach EV. New possibilities for the treatment of systemic lupus erythematosus. How much does the effect cost? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):35–43.

DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-35-43

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей внутренних органов [1]. Проявления СКВ и ее течение непредсказуемы; выделяют периоды хронического активного течения, клинической ремиссии и обострения. Длительное неконтролируемое течение заболевания со временем приводит к неблагоприятным исходам: пациенты с СКВ имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, инфекций, злокачественных новообразований и других болезней, ассоциирующихся с высокой летальностью [2].

СКВ – наиболее частая патология из группы системных заболеваний соединительной ткани. В Российской Федерации распространенность СКВ составляет – 9,0 на 100 тыс. взрослого населения. Болеют преимущественно женщины молодого фертильного и трудоспособного возраста, в российской популяции с СКВ доля женщин составляет 94–97,5%, средний возраст на момент установления диагноза – 30,3–37,0 лет. СКВ часто (в 50–75% случаев) приводит к инвалидизации больных [3–6].

Лечение СКВ направлено на контроль воспаления, достижение низкого уровня активности заболевания или ремиссии, предотвращение необратимого повреждения органов, снижение риска коморбидных патологий, улучшение качества

жизни и обеспечение длительного периода выживания [1, 2, 4]. Для лечения СКВ широко применяются глюкокортикоиды (ГК), однако их продолжительное использование может приводить к серьезным неблагоприятным реакциям и негативным последствиям, иногда сопоставимым по тяжести с основным заболеванием. Кроме того, проводится терапия аминохинолиновыми препаратами и цитостатиками [1, 2, 7, 8]. Все большее внимание уделяется новым генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП), которые обладают стероидсберегающим эффектом и предотвращают необратимые изменения внутренних органов, способствующие ранней инвалидизации и высокой преждевременной летальности пациентов с СКВ.

Эффект терапии определяют с помощью стандартизированных индексов активности: клинического индекса британской группы по изучению СКВ (British Isles Lupus Assessment Group, BILAG), индекса активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI) и его модификации (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SELENA-SLEDAI), индекса обострения СКВ (SELENA Flare Index, SFI), индекса ответа на терапию СКВ (SLE Responder Index, SRI), комбинированной оценки СКВ (British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment, BICLA) и индекса глобальной оценки состояния пациента (Physician Global Assessment, PGA). Неоднозначность оценки изменений в течении заболевания при использовании ин-

Таблица 1. Объединенные результаты непрямого сравнения эффективности АФМ и БЛМ, ОШ (95% ДИ)
Table 1. Pooled results of the indirect comparison of the efficacy of AFM and BLM, OR (95% CI)

Исход	Нескорректированные данные		Основной ИТС: результаты STC		Дополнительный ИТС: результаты МАИС	
	АФМ vs плацебо (объединенные данные TULIP-1 и TULIP-2)	БЛМ vs плацебо (объединенные данные BLISS-52 и BLISS-76)	АФМ vs БЛМ (результаты ИТС)	TULIP, n	АФМ vs БЛМ (результаты ИТС)	эффективный размер выборки пациентов в TULIP
SLEDAI (снижение ≥ 4 по сравнению с исходным)	1,60 (1,19–2,15)	1,61 (1,27–2,04)	2,47 (1,16–5,25)	709	2,74 (1,05–7,16)	72
Ответ по SRI-4	1,63 (1,21–2,19)	1,63 (1,29–2,07)	2,61 (1,22–5,58)	710	2,91 (1,14–7,46)	71
Вспышки BILAG	0,67 (0,50–0,91)	0,71 (0,55–0,92)	0,76 (0,36–1,60)	710	0,96(0,34–2,67)	78
Снижение дозы оральных ГК	1,87 (1,39–2,51)	1,59 (1,03–2,47)*	0,99 (0,45–2,22)	703	Н/п*	Н/п*

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИТС (Indirect treatment comparison) – метод непрямого сравнения; Н/п – неприменимо; * – анализ не мог быть выполнен из-за непреодолимых различий в характеристиках пациентов.

дексом чрезвычайно осложняет проведение клинических испытаний новых препаратов: доказать истинность их эффекта по сравнению с контролем сложно. Более 10 лет единственным таргетным ГИБП, рекомендованным европейскими (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) и российскими клиническими руководствами для терапии СКВ [1, 2, 7, 8], оставался белимуаб (БЛМ), эффективность которого показана с применением нового, специально разработанного комбинированного индекса SRI, одновременно учитывающего изменения BILAG, SELENA-SLEDAI и PGA. В настоящее время SRI и BICLA являются наиболее часто используемыми индексами для изучения исходов при СКВ, поскольку позволяют проанализировать ответ на терапию и снижение активности заболевания, что имеет определяющее значение для сравнительной оценки клинической и экономической эффективности новых препаратов.

Хотя патогенез СКВ изучен недостаточно, известно, что активация пути интерферона (ИФН) 1-го типа является его центральным звеном [9]. Более половины из 100 генов, ассоциирующихся с развитием заболевания, связаны с регуляцией синтеза и сигнализации ИФН 1-го типа, что говорит о востребованности новых таргетных препаратов, механизм действия которых связан с блокировкой активности ИФН 1-го типа или его рецепторов [10].

В 2021 г. появился новый ГИБП для лечения СКВ среднетяжелого и тяжелого течения при недостаточном ответе на стандартную терапию – анифролумаб (АФМ), представляющий собой человеческое моноклональное антитело класса IgG1 κ , которое связывается с субъединицей 1 рецептора ИФН 1-го типа, тем самым блокируя его биологическую активность. После регистрации в Российской Федерации в 2023 г. в комиссию Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения было подано предложение о включении АФМ в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Результаты клинико-экономического анализа (КЭА), проведенного нами ранее, показали, что АФМ может рассматриваться как затратно-эффективная альтернатива БЛМ в терапии СКВ [11]. Данные выводы были поддержаны комиссией Минздрава России по форми-

рованию перечней ЛП, и АФМ был рекомендован к включению в перечень ЖНВЛП [12, 13].

Цель исследования – КЭА применения ГИБП для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СКВ, актуализация выполненного ранее КЭА с учетом изменившихся обстоятельств, в том числе популяционных, ценовых характеристик и нормативно-правовых актов, в условиях российского здравоохранения и оценка влияния изменений на полученные результаты.

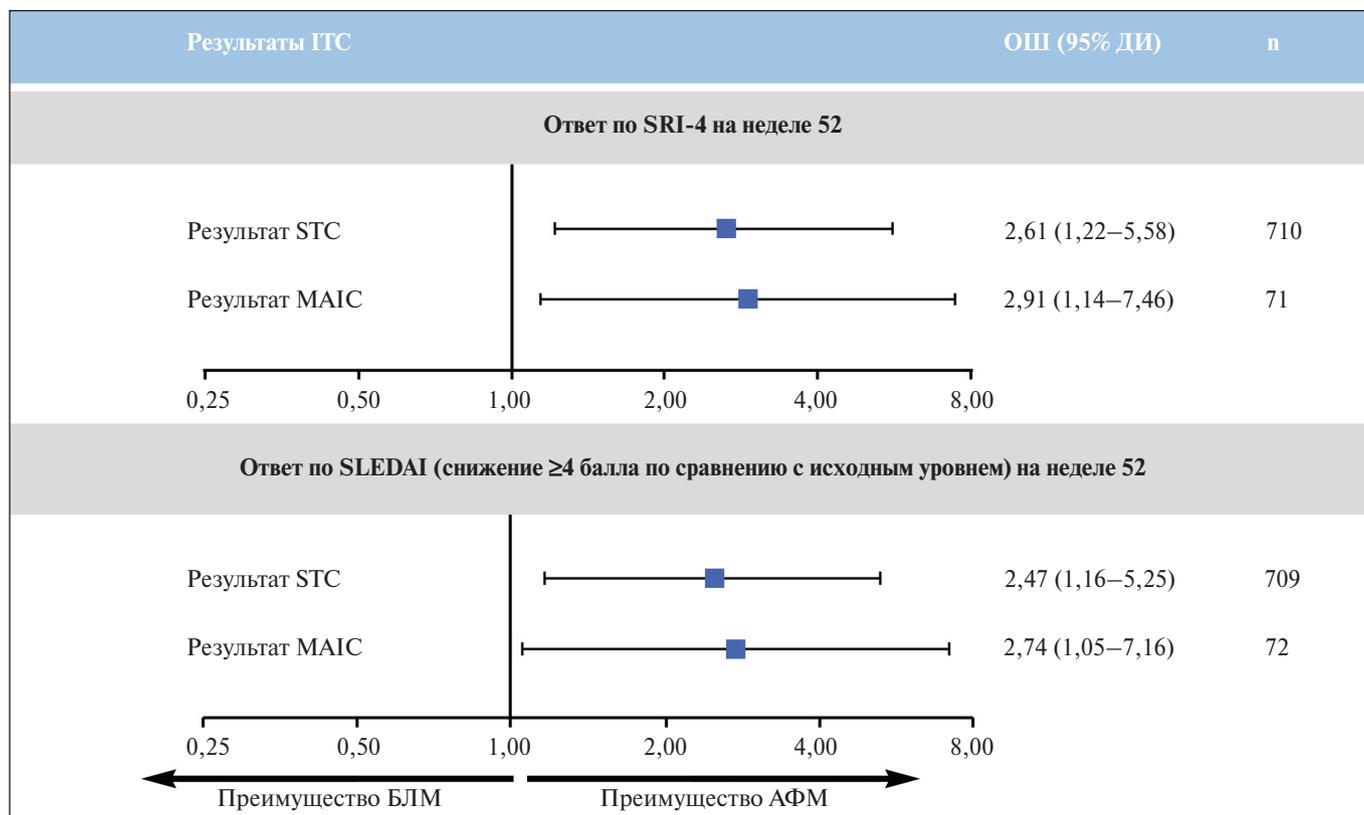
Материал и методы

Сравнение эффективности терапии АФМ и БЛМ

В настоящее время отсутствуют клинические исследования с прямым сравнением эффективности и безопасности АФМ и БЛМ, в связи с этим были использованы результаты, полученные методом скорректированного непрямого сравнения терапии. Этот раздел подробно описан в нашей предыдущей публикации [11]. В анализе были задействованы индивидуальные данные пациентов, собранные в исследованиях III фазы АФМ по сравнению с плацебо TULIP-1 и TULIP-2 [14, 15]. Сравнение проводилось с учетом объединенных результатов исследования III фазы БЛМ в рекомендованной дозе 10 мг/кг каждые 4 нед по сравнению с плацебо – BLISS-52 и BLISS-76 [16–18]. Для смягчения влияния гетерогенности между испытаниями применялись два метода непрямого сравнения с популяционной коррекцией: метод симулированного сравнения терапии (Simulated Treatment Comparison, STC) и метод согласованного взвешенного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) [19]. Метод STC был выбран в качестве основного для анализа сравнительной эффективности, поскольку недавние исследования показали его превосходство над методом МАИС в устранении риска смещения результатов [20]. Результаты сравнения представлены в табл. 1 и на рисунке.

Результаты непрямого сравнения позволяют сделать вывод, что при использовании АФМ с большей вероятностью достигается снижение активности заболевания, чем при назначении БЛМ.

Показаны статистически значимые преимущества АФМ по сравнению с БЛМ в достижении целей терапии при сред-



Результаты непрямого сравнения. При оценке статистической значимости различий в эффективности ДИ не включает 1 (для относительного риска, ОИШ, отношения угроз). ИТС – метод непрямого сравнения
Results of the indirect comparison. When assessing the statistical significance of differences in efficacy, the CI does not include 1 (for relative risk, OR, hazard ratio). ИТС – method of indirect treatment comparison

нетяжелой и тяжелой СКВ (снижение активности заболевания) по частоте ответа по SRI-4 и уменьшения SLEDAI на ≥4 балла относительно исходного уровня.

Определение метода КЭА и моделирование

Поскольку в результате непрямого сравнения показано статистически значимое преимущество АФМ перед БЛМ, в соответствии с правилами формирования перечней ЛП для медицинского применения (утверждены Постановлением Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014, ред. от 25.07.2024) [21] был проведен анализ «затраты-эффективность». Критерием эффективности выбрана доля пациентов с СКВ, ответивших на терапию одним из сравниваемых препаратов по критерию SRI-4 через 52 нед после начала лечения. Общие затраты на терапию рассчитывались исходя из годовой стоимости применения АФМ и БЛМ и стоимости стандартной терапии, в дополнение к которой используются ГИБП. Далее для каждой из сравниваемых альтернатив оценивалось соотношение затрат и эффективности (cost-effectiveness ratio, CER), т. е. стоимость эффекта в расчете на 1 пациента с СКВ, в качестве единицы эффекта рассматривалось достижение ответа на терапию по критерию SRI-4. Затем рассчитывался инкрементный показатель «затраты-эффективность» (ИПЗЭ), показывающий, каких дополнительных затрат требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при применении более эффективного ЛП. В завершение ключевые клинико-экономические показатели сравнивались с рассчитанными ранее.

Для моделирования исходов и затрат в КЭА использовалась разработанная ранее модель «дерево решений» [11]. Целевая популяция была представлена взрослыми пациентами со среднетяжелой и тяжелой СКВ без волчаночного нефрита, согласно клиническим рекомендациям и инструкциям по медицинскому применению рассматриваемых ГИБП [1, 2, 7, 22, 23], и соответствовала популяции пациентов в клинических исследованиях АФМ (TULIP-1 и TULIP-2) и БЛМ (BLISS-52 и BLISS-76) [14–17]. Численность целевой популяции была принята равной числу пациентов, получавших АФМ в исследовании TULIP-2, и составила 180 человек [15].

Доля пациентов, у которых был получен ответ по SRI-4 (снижение активности заболевания) в исследовании TULIP-2 на фоне терапии АФМ, равнялась 55,5% [15]. Доля пациентов, достигших ответа по SRI-4 при лечении этой же когорты БЛМ в комбинации со стандартной терапией, была рассчитана на основании ОИШ достижения этого результата, полученного при непрямом сравнении АФМ и БЛМ, составившего 2,61. Шансы ответа по SRI-4 рассчитываются как отношение числа достигших ответа к числу не достигших ответа. Доля пациентов, достигших ответа по SRI-4, среди получающих БЛМ равнялась 32,33%.

Для расчета CER – стоимости достижения ответа по критерию SRI-4 у 1 пациента – для БЛМ в дополнение к стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией была использована полученная ранее оценка доли пациентов с ответом по SRI-4 на фоне применения БЛМ. Аналогичный

Таблица 2. Расчет затрат на терапию ГИБП
Table 2. Calculation of the costs for bDMARD therapy

Показатель	Терапия АФМ		Терапия БЛМ	
	52 нед	первые 6 мес	52 нед	первые 6 мес
Стоимость упаковки (флакона), руб.	53 900,00		23 861,20	
Число флаконов на 1 введение	1		2	
Затраты на 1 введение, руб.	53 900,00		47 722,40	
Число введений	13	7	14	8
Стоимость терапии в течение соответствующего периода, руб.	700 700,00	377 300,00	668 113,60	381 779,20
Частота получения терапии такой длительности, %	82,50	17,50	79,93	20,07
Средние затраты на 1 пациента, руб.	655 497		622 038	

показатель для стандартной терапии был рассчитан на основании ОШ достижения ответа по SRI-4 к неделе 52 лечения для БЛМ по сравнению с плацебо по объединенным результатам BLISS-52 и BLISS-76 [18], составившего 1,63 (95% ДИ 1,29–2,07).

Расчет затрат

Как и в ранее проведенном КЭА, в обновленной модели учитывались только прямые медицинские затраты на применение сравниваемых ГИБП и препаратов стандартной терапии в расчете на 1 год (52 нед). Цены ЛП стандартной терапии, а также БЛМ определены на основе Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП (ГРПОЦ) с НДС (10%) [24, 25]. Расчеты выполнялись исходя из количества ЛП на 1 введение по рекомендуемой схеме в соответствии с инструкциями по применению препаратов, с учетом форм выпуска и первичных упаковок препаратов (флаконов), при условии полного расходования последних [22, 23]. Для АФМ (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 150 мг/мл 2 мл №1) в модели использовалась цена, зафиксированная в протоколе комиссии по формированию перечней от 23.08.2024 при включении препарата в перечень ЖНВЛП с 2025 г., – 49 000 руб. без НДС [13].

Частота использования обеих форм выпуска БЛМ (лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления

раствора для инфузий 120 мг и 400 мг) в любой из возможных комбинаций флаконов для точного дозирования по массе тела в опубликованном ранее исследовании [11] была рассчитана на основании данных государственных закупок Российской Федерации в 2022–2023 гг. Следует обратить внимание на наличие в обновленном анализе существенного отличия, касающегося методики расчета стоимости лечения ГИБП. В ранее проведенном КЭА при расчетах затрат на ЛП средняя масса тела пациента для препаратов, расчет дозы которых проводится индивидуально с учетом массы тела, равнялась 67,3 кг. В 2024 г. использовано среднее значение показателя для пациентов старше 18 лет – 77,2 кг [26, 27].

Доза на 1 введение БЛМ составляет 10 мг/кг, с учетом принятой в обновленной версии модели средней массы тела, равной 77,2 кг, на 1 введение может потребоваться 2 флакона по 400 мг или 1 флакон 400 мг и 4 флакона по 120 мг. Поскольку в расчетах принято допущение о неделимости содержимого флаконов между пациентами и расходовании целого числа флаконов, а второй сценарий (с использованием флаконов по 120 мг) предполагает перерасход дозы препарата, такой способ мог бы привести к переоценке затрат на БЛМ. Во избежание этого было принято решение пренебречь последним сценарием и учитывать минимальное необходимое для дозирования с учетом формы выпуска количество препарата.

Поскольку в инструкции БЛМ предусмотрена возможность прекращения терапии через 6 мес, если не удастся до-

Таблица 3. Расчет стоимости стандартной терапии в течение 52 нед
Table 3. Calculation of the cost for standard therapy for 52 weeks

МНН	Количество действующего вещества в 1 таблетке	Медиана зарегистрированной стоимости 1 таблетки, руб.	Доза ЛП в расчете на 1 день введения	Стоимость терапии за 52 нед, руб.	Частота назначения ЛП в популяции, %
Гидрохлорохин	200 мг	6,51	400,0 мг	4 739	73,10
Азатиоприн	50 мг	5,58	154,4 мг	8 124	14,80
Преднизолон	5 мг	1,32	9,4 мг	961	83,00
Микофенолата мофетил	500 мг	41,03	1500,0 мг	44 805	12,60
Метотрексат	2,5 мг	4,04	2,1 мг	1 471	19,20
Итого, взвешенная стоимость терапии за 1 год, руб.					11 392

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Таблица 4. Результаты моделирования показателей затрат и эффективности терапии АФМ и БЛМ в сочетании со стандартной терапией на 52 нед
Table 4. Results of modelling the cost and efficacy indicators of AFM and BLM therapy in combination with standard therapy for 52 weeks

Показатель	АФМ + СТ	БЛМ + СТ	Разница
Результаты КЭА, проведенного при подаче в составе досье, опубликованные в 2023 г. [11]			
Затраты на терапию 1 пациента, руб.	1 310 823	501 298	809 525
Доля пациентов, достигших SRI-4, %	55,5	32,3	23,2
Стоимость лечения 1 пациента, достигшего ответа на терапию по критерию SRI-4, руб.	2 361 844	1 550 366	811 478
Дополнительные затраты на достижение ответа по SRI-4 у 1 дополнительного пациента для АФМ по сравнению с БЛМ, руб.		3 494 481	
Актуальные результаты КЭА			
Затраты на терапию 1 пациента руб.	655 497	622 038	33 459
Доля пациентов, достигших SRI-4, %	55,5	32,3	23,2
Стоимость лечения 1 пациента, достигшего ответа на терапию по критерию SRI-4, руб.	1 181 076	1 923 780	-742 704 (38,6%)
Дополнительные затраты на достижение ответа по SRI-4 у 1 дополнительного пациента для АФМ по сравнению с БЛМ, руб.		144 431	
Примечание. СТ – стандартная терапия.			

стигнуть контроля над заболеванием [22], при расчете затрат на БЛМ в ранее проведенном КЭА учитывалось, что часть пациентов будет получать терапию только в течение этого периода. Доля пациентов, получающих БЛМ в течение 52 нед, была определена в соответствии с оценкой, данной в клинко-экономическом исследовании, входившем в состав досье БЛМ, предоставленного производителем в NICE (National Institute for Health and Care Excellence), и составила 52,4% [11]. Таким образом, в ранее проведенном КЭА мы учли максимально неблагоприятный сценарий для АФМ, при котором значительная часть пациентов, получающих БЛМ, прекращает терапию по истечении 6 мес и не участвует в расчете затрат на оставшийся период, тогда как в группе АФМ все пациенты продолжают получать терапию на протяжении 1 года, что, учитывая высокую стоимость ГИБП, существенно влияет на стоимость терапии. Хотя в инструкции по медицинскому применению АФМ нет рекомендации прекратить прием препарата в случае отсутствии ответа на терапию [23], в настоящем КЭА было решено провести моделирование с полным воспроизведением условий клинических исследований, положенных в основу анализа эффективности сравниваемых препаратов, и учесть соотношение выбывших и завершивших терапию пациентов к неделе 52 как для БЛМ по результатам объединенных данных BLISS-52 и BLISS-76, так и для АФМ по результатам объединенных данных TULIP-1 и TULIP-2 [14–17]. Было принято допущение, согласно которому пациенты могут прекращать терапию равномерно в течение года, соответственно прекратившие терапию в течение года в среднем сделают это в середине периода оценки, т. е. по истечении 6 мес. Оценка затрат на применение исследуемых ГИБП на протяжении 52 нед и 6 мес терапии, а также средние затраты на 1 пациента представлены в табл. 2.

Перечень препаратов стандартной терапии и частота их назначения соответствовали стандартной терапии в группе плацебо в исследовании TULIP-2 [15]. Режим дозирования

препаратов стандартной терапии основывался на клинических рекомендациях по ведению пациентов с СКВ [1, 2, 7, 8]. Средняя суточная доза преднизолона была определена на основании данных клинических исследований АФМ и БЛМ [14–18]. Стоимость стандартной терапии в расчете на 1 год (табл. 3) не претерпела существенных изменений по сравнению с ранее проведенным анализом, пересчет коснулся только препаратов, дозируемых по массе тела пациента, с учетом средней массы тела 77,2 кг и актуализации данных ГРПОЦ [24, 26, 27].

В соответствии с методикой анализа «затраты-эффективность» в случаях, когда изучаемый ЛП характеризуется большей эффективностью и большей стоимостью, чем препарат сравнения, результат анализа представляется в виде CER для предлагаемого ЛП и препарата сравнения и в виде ИПЗЭ [21].

Поскольку АФМ обладает большей эффективностью и характеризуется несущественными различиями по сравнению с затратами на применение БЛМ (до 10%), авторами представлен расчет стоимости 1 года терапии обоими ГИБП. Также рассчитывался показатель CER для сравниваемых альтернатив, а именно стоимость достижения ответа на терапию по критерию SRI-4 у 1 пациента.

Результаты. Обновленные с учетом актуальных данных результаты анализа демонстрируют, что применение АФМ не приведет к существенному увеличению затрат по сравнению с использованием БЛМ. Затраты на терапию ГИБП 1 пациента на 1 год (52 нед) для АФМ составят 700 700 руб., для БЛМ – 668 113,60 руб.; средние затраты с учетом прекращения терапии – 655 497 и 622 038 руб. соответственно. Разница затрат в обоих случаях не превышает 5,1%.

Стоимость достижения ответа на терапию по критерию SRI-4 у 1 пациента при применении АФМ значительно ниже – 1181 тыс. руб., БЛМ – 1924 тыс. руб. (табл. 4).

Дополнительные затраты на достижение ответа по SRI-4 у 1 дополнительного пациента для АФМ по сравнению

с БЛМ (ИПЗЭ) составили 144 тыс. руб., чтократно ниже аналогичного показателя, рассчитанного ранее (3,4 млн руб.). Очевидно, что снижение цены АФМ и изменение других значимых параметров благоприятно отражаются на фармакоэкономических показателях и делают новую технологию более привлекательной.

Обсуждение. В настоящем исследовании проведен КЭА терапии АФМ по сравнению с БЛМ у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ. Выполнено сравнение результатов обновленного анализа, учитывающего изменения ряда показателей, с ключевыми результатами ранее проведенного КЭА.

Стоимость эффекта у 1 пациента, достигшего ответа на терапию по SRI-4, при использовании АФМ значительно ниже, чем при назначении БЛМ. Результаты КЭА свидетельствуют о том, что новая технология является экономически целесообразной.

Согласно шкале клинико-экономической оценки ЛП, в случаях, когда изучаемый ЛП обладает большей эффективностью и при этом затраты на его применение характеризуется незначительными различиями по сравнению с затратами на препарат сравнения (до 10%), расчета ИПЗЭ не требуется. Однако, несмотря на разницу затрат на терапию, не превышающую 5,1%, мы сочли важным для сравнения представить результаты расчета данного показателя, которые также демонстрируют усиление клинико-экономических преимуществ АФМ в изменившихся условиях относительно результатов ранее проведенного исследования.

Следует отметить, что анализ чувствительности играет решающую роль в клинико-экономических исследованиях, поскольку дает ценную информацию о потенциальном влиянии изменений ключевых переменных на общий результат и позволяет лицам, принимающим решения, оценить надежность результатов анализа с учетом имеющихся неопределенностей в изменении входных параметров. С экономической точки зрения анализ чувствительности помогает выявить наиболее значимые факторы, которые могут существенно повлиять на соотношение затрат и эффективности.

Анализ чувствительности, проведенный в рамках предыдущего КЭА, подготовленного для подачи в составе досяе, показал, что результаты наиболее восприимчивы к оценке прекращения терапии БЛМ у пациентов, у которых не удается установить контроль над заболеванием в первые 6 мес терапии, а также к изменению цены АФМ и БЛМ. Даже при снижении цены на БЛМ с соответствующим одновременным увеличением цены АФМ на 20% клинико-экономические преимущества сохранялись, а АФМ оставался затратной-эффективной альтернативой БЛМ. Но анализ чувствительности не дает возможности спрогнозировать столь существенного изменения ключевых показателей, как снижение цены АФМ (со 100 000 до 49 000 руб. за упаковку), которое произошло на заседании комиссии Минздрава России по формированию перечней ЛП для медицинского применения.

Кроме того, изменились подходы к расчету клинико-экономических показателей, устанавливаемые нормативно-правовыми документами. В настоящее время приняты существенные поправки к правилам формирования перечней ЛП для медицинского применения (утверждены Постанов-

лением Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 в редакции Постановления Правительства № 1009 от 25.07.2024), в частности пересмотрены критерии оценки методологического качества клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджет. Также в 2024 г. в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в части оплаты лечения с использованием ГИБП для реальной оценки необходимых затрат на возмещение актуализирована стоимость лечения этими препаратами. Так, в расчетах стоимости введения для определения суточной дозы ГИБП использованы средние значения показателей в зависимости от возраста пациента: для пациентов старше 18 лет – площадь тела 1,88 м² и масса тела 77,2 кг, что существенно выше показателей, использованных для расчетов в 2023 г., – соответственно 1,79 м² и 70,0 кг [26, 27]. Это также отразилось на результатах расчетов, в том числе для дорогостоящих ГИБП, дозируемых по массе тела, к которым относится БЛМ.

Рекомендация расширить перечень ЖНВЛП за счет включения АФМ с фиксируемой ценой может во многом повлиять на его доступность для пациентов. По данным на момент проведения заседания комиссии Минздрава России по формированию перечней 23.08.2024, АФМ закупался 39 субъектами Российской Федерации для обеспечения 206 пациентов с СКВ, а 67 из 76 регионов посчитали целесообразным включение его в перечень, что свидетельствует о высокой неудовлетворенной потребности пациентов в этом препарате [12].

По мнению профессионального сообщества, в том числе главных внештатных специалистов ревматологов и главного внештатного специалиста нефролога, необходимо расширение терапевтических опций, способствующих достижению ремиссии СКВ и предотвращению тяжелых поражений внутренних органов, в том числе сердечно-сосудистой патологии и волчаночного нефрита, наиболее частых причин смерти у таких пациентов.

Таким образом, включение АФМ в перечень ЖНВЛП приведет к повышению доступности эффективной модифицирующей терапии СКВ и удовлетворению потребности пациентов в этом препарате без дополнительных финансовых вливаний.

КЭА – важный инструмент оценки новых технологий, который предоставляет актуальные аргументы для выбора из имеющихся альтернатив наиболее приемлемых, несущих максимальную пользу и экономически целесообразных.

Заключение

На основании обновленных результатов КЭА с использованием актуальных данных можно сделать вывод, что применение АФМ при среднетяжелой и тяжелой СКВ является экономически выгодным в условиях российского здравоохранения, позволяя достичь улучшения контроля над заболеванием без дополнительной финансовой нагрузки на бюджет. Расширение перечня ЖНВЛП за счет включения новых более эффективных и экономически оправданных терапевтических опций, регистрация предельных отпускных цен будут способствовать повышению доступности терапии СКВ, снижению финансовой нагрузки на бюджеты субъектов Российской Федерации и обеспечению большего числа пациентов необходимым лечением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. Ассоциация ревматологов России.
[Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Association of Rheumatologists of Russia.] <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/>
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с.
[Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
3. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus*. 2014 Feb; 23(2):213-9. doi: 10.1177/0961203313512881. Epub 2013 Nov 19.
4. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):605-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.137. Epub 2016 Aug 25.
5. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. Standard medical care of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in large specialised centres: data from the Russian Federation, Ukraine and Republic of Kazakhstan (ESSENCE). *Lupus Sci Med*. 2015 Feb 19; 2(1):e000060. doi: 10.1136/lupus-2014-000060. eCollection 2015.
6. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. Systemic lupus erythematosus and associated healthcare resource consumption in selected cities from the Russian Federation, Republic of Kazakhstan and Ukraine: the ESSENCE study. *J Med Econ*. 2018 Oct;21(10):1006-1015. doi: 10.1080/13696998.2018.1499518. Epub 2018 Jul 25.
7. Рекомендации по лечению системной красной волчанки.
[Recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus.] URL:<http://rheumatolog.ru/upload/iblock/2e3/3tw49hd-celhscvwsom7q2f3io55c61/natrec09.pdf>
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun; 78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089. Epub 2019 Mar 29.
9. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol*. 2014 Jun 15; 192(12):5459-68. doi: 10.4049/jimmunol.1002795.
10. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):537-546.
[Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New pharmacotherapy possibilities for systemic lupus erythematosus: prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to interferon type I receptors). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(5):537-546. (In Russ.)].
11. Пядушкина ЕА, Игнатъева ВИ, Ягненкова ЕЕ, Деркач ЕВ. Клинико-экономический анализ терапии анифролумабом пациентов с системной красной волчанкой в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2023; (4):33-41.
[Pyadushkina EA, Ignat'eva VI, Yagnenkova EE, Derkach EV. Clinical and economic analysis of anifrolumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus in the Russian Federation. *Meditinskije tehnologii. Otsenka i vybor*. 2023; (4):33-41. (In Russ.)].
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий. Трансляция заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, 23 августа 2024 г.
[Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Regulation of Circulation of Medicines and Medical devices. Broadcast of the meeting of the commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines needed for medical care, August 23, 2024]. <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7801>
13. Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, от 23 августа 2024 г.
[Minutes of the meeting of the Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines required for medical care, dated August 23, 2024.] <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7808>
14. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019 Dec;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1. Epub 2019 Nov 11.
15. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16; 382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
16. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
17. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
18. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1833-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831. Epub 2012 May 1.
19. Bruce IN, Golam S, Steenkamp J, et al. Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res*. 2022 Jul;11(10):765-777. doi: 10.2217/ser-2022-0040. Epub 2022 May 12.
20. Phillipppo DM, Dias S, Ades AE, Welton NJ. Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: A simulation study. *Stat Med*. 2020 Dec 30;39(30):4885-4911. doi: 10.1002/sim.8759. Epub 2020 Oct 4.
21. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 25.07.2024) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
[Decree of the Government of the Russian Federation No. 871 dated 08/28/2014 (as amended on 07/25/2024) "On Approval of the Rules for the Formation of Lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines required for medical care"].
22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бенлиста
[Instructions for medical use of the Benlista drug] <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2021/09/28/1473756/79fe91aad7de-4d1a-ade4-0efc90e1e689.pdf>
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сафнело
[Instructions for the medical use of the medicinal product Safnelo] <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2021/09/28/1473756/79fe91aad7de-4d1a-ade4-0efc90e1e689.pdf>

drav.ru/InstrImg/2023/03/17/1491908/4d650d01-6ce4-412f-9ef4-e6b1de9a34a2.pdf

24. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. [The State Register of manufacturers' marginal selling prices for medicines included in the list of Essential and essential Medicines]. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.

25. Налоговый кодекс Российской Федерации. Статья 164. Налоговые ставки. [The Tax Code of the Russian Federation. Ar-

ticle 164. Tax rates]. <http://nalogovykodeks.ru/statya-164.html>.

26. Царева ОВ. Стратегическое развитие системы здравоохранения через призму реалий Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Обязательное медицинское страхование в Российской Федерации. 2024;(1):23-30.

[Tsareva OV. Strategic development of the healthcare system through the prism of the realities of the Program of state guarantees of free medical care to citizens. *Obyazatel'noe meditsinskoe strakhovanie v Rossiiskoi Federatsii*.

2024;(1):23-30. (In Russ.)].

27. Румянцева ЕИ, Железнякова ИА, Плaxотник ОС и др. Основные изменения в модели оплаты медицинской помощи по клинико-статистическим группам в Российской Федерации в 2024 году. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2024; 46(2):10-21.

[Rumyantseva EI, Zheleznyakova IA, Plakhotnik OS, et al. Major changes in the payment model for medical care by clinical and statistical groups in the Russian Federation in 2024. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2024;46(2):10-21. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.12.2024/23.01.2025/28.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Пядушкина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-4173-2027>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Ягненкова Е.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3553-1835>

Игнатъева В.И. <https://orcid.org/0000-0001-6789-9514>

Деркач Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>

Эффективность дивозилимаба в лечении системной склеродермии: результаты рандомизированного клинического исследования III фазы VCD-132-5/LIBERIUS

Ананьева Л.П.¹, Старовойтова М.Н.¹, Гайдукова И.З.^{2,3}, Лукина Г.В.⁴,
 Зонова Е.В.⁵, Елисеева Л.В.⁶, Фатхуллина Г.Ф.⁷, Абдулганиева Д.И.^{8,9},
 Кречикова Д.Г.¹⁰, Кропотина Т.В.¹¹, Несмеянова О.Б.¹², Виноградова И.Б.¹³,
 Жугрова Е.С.^{3,14}, Иванова Л.В.¹⁵, Никуленкова Н.Е.¹⁶, Зиганшин О.Р.¹⁷,
 Плаксина Т.В.¹⁸, Злобин М.В.¹⁸, Грабовецкая Ю.Ю.¹⁹, Сорока Н.Ф.²⁰, Ершова О.Б.²¹,
 Поварова Т.В.²², Аношенкова О.Н.²³, Луцкий А.А.²⁴, Зинкина-Орихан А.В.²⁴,
 Линькова Ю.Н.²⁴, Фокина Е.А.²⁴, Порозова А.А.²⁴, Еремеева А.В.²⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск;

⁶ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск;

⁷ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа; ⁸ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань; ⁹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ¹⁰ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Смоленск; ¹¹БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск; ¹²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ¹³ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск;

¹⁴ООО «Медико-санитарная часть №157», Санкт-Петербург; ¹⁵ООО «Медси-Ижевск», Ижевск;

¹⁶ООО «БиоМед», Владимир; ¹⁷ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Челябинск; ¹⁸ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ¹⁹ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград; ²⁰ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск; ²¹ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева», Ярославль; ²²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратова», Саратов;

²³ООО «Неббиоло», Томск; ²⁴АО «БИОКАД», Санкт-Петербург

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, 30А; ³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴Россия, 111123, Москва, Новогиревская ул, 1; ⁵Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ⁶Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁷Россия, 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; ⁸Россия, 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 138; ⁹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ¹⁰Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15;

¹¹Россия, 644012, Омск, Березовая ул., 3; ¹²Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70;

¹³Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ¹⁴Россия, 196066, Санкт-Петербург, ул. Варшавская, 100; ¹⁵Россия, 426011, Ижевск, ул. Карла Маркса, 453А; ¹⁶Россия, 600005, Владимир, 1-й Коллективный проезд, 7; ¹⁷Россия, 454048, Челябинск, ул. Яблочкина, 24; ¹⁸Россия, 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ¹⁹Россия, 236016, Калининград, ул. Клиническая, 74; ²⁰Республика Беларусь, 220087, Минск, ул. Семашко, 8; ²¹Россия, 150003, Ярославль, ул. Загородный Сад, 11, корп. 2;

²²Россия, 410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7А, стр. 2; ²³Россия, 634009, Томск, пер. Николая Островского, 23; ²⁴Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 34А

Поиск новых терапевтических возможностей для лечения системной склеродермии (ССД) — актуальная проблема ревматологии. Представлены результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы VCD-132-5/LIBERIUS, посвященного изучению эффективности и безопасности дивозилимаба (VCD-132) при лечении ССД.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности дивозилимаба в лечении пациентов с ССД по сравнению с плацебо.

Материал и методы. В течение 48 нед после включения в исследование пациенты получали терапию дивозилимабом или плацебо, после чего переходили на открытую терапию дивозилимабом до недели 96.

Результаты и обсуждение. Было показано превосходство дивозилимаба над плацебо по первичной конечной точке (изменение значения модифицированного кожного счета по Rodnan на неделе 48 относительно исходного уровня), а также положительное влияние терапии на показатели функции внешнего дыхания. Лечение дивозилимабом сопровождалось хорошей переносимостью.

Заключение. Таким образом, дивозилимаб может представлять собой новую терапевтическую возможность для пациентов с ССД.

Ключевые слова: дивозилимаб; системный склероз; системная склеродермия.

Контакты: Екатерина Александровна Фокина; fokinae@biocad.ru

Для ссылки: Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Гайдукова ИЗ, Лукина ГВ, Зонова ЕВ, Елисеева ЛВ, Фатхуллина ГФ, Абдулганиева ДИ, Кречикова ДГ, Кропотина ТВ, Несмеянова ОБ, Виноградова ИБ, Жугрова ЕС, Иванова ЛВ, Никуленкова НЕ, Зиганшин ОР, Плаксина ТВ, Злобин МВ, Грабовецкая ЮЮ, Сорока НФ, Ершова ОБ, Поварова ТВ, Аношенкова ОН, Луцкий АА, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Фокина ЕА, Порозова АА, Еремеева АВ. Эффективность дивозилимаба в лечении системной склеродермии: результаты рандомизированного клинического исследования III фазы BCD-132-5/LIBERIUS. Современная ревматология. 2025;19(1): 44–48. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-44-48

Efficacy of divozilimab in the treatment of systemic sclerosis: results of the randomized phase III clinical trial BCD-132-5/LIBERIUS

Ananyeva L.P.¹, Starovoytova M.N.¹, Gaydukova I.Z.^{2,3}, Lukina G.V.⁴, Zonova E.V.⁵, Eliseeva L.V.⁶, Fatkhullina G.F.⁷, Abdulganieva D.I.^{8,9}, Krechikova D.G.¹⁰, Kropotina T.V.¹¹, Nesmeyanova O.B.¹², Vinogradova I.B.¹³, Zhugrova E.S.^{3,14}, Ivanova L.V.¹⁵, Nikulenkova N.E.¹⁶, Ziganshin O.R.¹⁷, Plaksina T.V.¹⁸, Zlobin M.V.¹⁸, Grabovetskaya Yu. Yu.¹⁹, Soroka N.F.²⁰, Ershova O.B.²¹, Povarova T.V.²², Anoshenkova O.N.²³, Lutsky A.A.²⁴, Zinkina-Orikhan A.V.²⁴, Linkova Yu.N.²⁴, Fokina E.A.²⁴, Porozova A.A.²⁴, Eremeeva A.V.²⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Clinical Rheumatological Hospital №25, St. Petersburg; ³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁴A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow City Health Department, Moscow; ⁵Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁶Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁷G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa; ⁸Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; ⁹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁰Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Smolensk; ¹¹Regional Clinical Hospital, Omsk; ¹²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital", Chelyabinsk; ¹³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ¹⁴Medical and Sanitary Unit №157, St. Petersburg; ¹⁵MEDSI-Izhevsk LLC, Izhevsk; ¹⁶BioMed LLC, Vladimir; ¹⁷Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary, Chelyabinsk; ¹⁸N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital", Nizhny Novgorod; ¹⁹Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad; ²⁰Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology", Minsk; ²¹N.V. Solovyov Clinical Hospital of Emergency Medicine, Yaroslavl; ²²Saratov Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Saratov; ²³Nebbiolo LLC, Tomsk;

²⁴JSC BIOCAD, St. Petersburg

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²30A, Bolshaya Pod'yacheskaya Street, St. Petersburg 190068, Russia; ³41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ⁴1, Novogireevskaya Street, Moscow 111123, Russia; ⁵52, Krasny Prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ⁶2, Moskovsky Trakt, Tomsk 634050, Russia; ⁷132, Dostoevskogo Street, Ufa 450005, Russia; ⁸138, Orenburgsky Trakt, Kazan 420064, Russia; ⁹49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ¹⁰15, Ist Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; ¹¹3, Berezovaya Street, Omsk 644012, Russia; ¹²70, Vorovskogo Street, Chelyabinsk 454048, Russia; ¹³7, III Internatsionala Street, Ulyanovsk 432017, Russia; ¹⁴100, Varshavskaya Street, St. Petersburg 196066, Russia; ¹⁵453A, Karl Marks Street, Izhevsk 426011, Russia; ¹⁶7, Ist Kollektivniy Proezd, Vladimir 600005, Russia; ¹⁷24, Yablochkina Street, Chelyabinsk 454048, Russia; ¹⁸190, Rodionova Street, Nizhny Novgorod 603093, Russia; ¹⁹74, Klinicheskaya Street, Kaliningrad 236016, Russia; ²⁰8, Semashko Street, Minsk 220087, Republic of Belarus; ²¹11, Zagorodniy Sad Street, Build. 2, Yaroslavl 150003, Russia; ²²7A, Ist Stantsionniy Proezd, Build. 2, Saratov 410004, Russia; ²³23, Nikolay Ostrovskogo Lane, Tomsk 634009, Russia; ²⁴34A, Svyazi Street, Strelna, St. Petersburg, 198515, Russia

The search for new therapeutic options for the treatment of systemic sclerosis (SSc) is an urgent issue in rheumatology. The article presents the results of the double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial BCD-132-5/LIBERIUS on the efficacy and safety of divozilimab (BCD-132) in the treatment of SSc.

Objective: to investigate the efficacy and safety of divozilimab in patients with SSc compared to placebo.

Material and methods. After enrolment in the study, patients received divozilimab or placebo for 48 weeks, after which they were switched to an open-label divozilimab therapy until week 96.

Results and discussion. Divozilimab was superior to placebo regarding the primary endpoint change in mRSS at week 48 compared to baseline, and the therapy had a positive effect on respiratory function parameters. Divozilimab treatment was well tolerated.

Conclusion. Thus, divosilimab may represent a new therapeutic option for patients with SSc.

Keywords: divozilimab; systemic sclerosis; systemic scleroderma.

Contact: Ekaterina Aleksandrovna Fokina; fokinae@biocad.ru

For reference: Ananyeva LP, Starovoytova MN, Gaydukova IZ, Lukina GV, Zonova EV, Eliseeva LV, Fatkhullina GF, Abdulganieva DI, Krechikova DG, Kropotina TV, Nemesyanova OB, Vinogradova IB, Zhugrova ES, Ivanova LV, Nikulenkova NE, Ziganshin OR, Plaksina TV, Zlobin MV, Grabovetskaya YuYu, Soroka NF, Ershova OB, Povarova TV, Anoshenkova ON, Lutsky AA, Zinkina-Orikhan AV, Linkova YuN, Fokina EA, Porozova AA, Ereemeeva AV. Efficacy of divozilimab in the treatment of systemic sclerosis: results of the randomized phase III clinical trial BCD-132-5/LIBERIUS. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):44–48. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-44-48

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз, ССД) — прогрессирующее иммуновоспалительное ревматическое заболевание. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также васкулопатия с выраженными нарушениями микроциркуляции и генерализованный фиброз, приводящие к тяжелому поражению жизненно важных органов [1]. Заболевание сопровождается снижением качества жизни и имеет неблагоприятный прогноз [2, 3]. Гетерогенность клинических проявлений создает трудности для своевременной диагностики и маршрутизации пациентов для получения соответствующего лечения [4].

Лечение ССД проводится с учетом доминирующих клинических проявлений заболевания и включает сосудистые, противовоспалительные, иммуносупрессивные и антифибротические препараты, в том числе генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Принципы органоспецифической терапии ССД подробно изложены в рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR), в ряде национальных рекомендаций, включая рекомендации Ассоциации ревматологов России, а также в более поздних международных рекомендациях экспертов [5–7].

Место ГИБП и других препаратов в лечении ССД активно изучается. Оценивалась эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α (инфликсимаб, этанерцепт), ритуксимаба, тоцилизумаба, антитимоцитарного иммуноглобулина, интерферона (α и γ), иматиниба, антител к трансформирующему фактору роста β_1 и др. [8]. Имеющиеся данные об участии В-клеток в патогенезе ССД [9] позволили обосновать применение анти-В-клеточной терапии для лечения этого заболевания. К настоящему времени накоплен обширный положительный опыт применения ритуксимаба для лечения ССД. В двух небольших рандомизированных клинических исследованиях эффективность ритуксимаба была подтверждена у пациентов с ССД при лимитированной и диффузной формах [10], а также при интерстициальном поражении легких, ассоциированном с иммуновоспалительными заболеваниями [11]. На основании полученных результатов препарат зарегистрирован по показанию ССД в Японии [12], а также включен в международные клинические рекомендации [6, 7].

Дивозилимаб — гуманизированное моноклональное антитело к CD20. Он избирательно взаимодействует с вне-

клеточным участком трансмембранного антигена CD20, расположенного на поверхности нормальных и злокачественных зрелых В-лимфоцитов и их предшественников, при этом не связывается со стволовыми гемопоэтическими клетками, про-В-лимфоцитами, плазматическими клетками, а также с другими нормальными тканями. Ранее изучались результаты применения дивозилимаба у пациентов с рассеянным склерозом [13–15], на основании результатов клинических исследований в 2023 г. препарат был зарегистрирован в Российской Федерации для применения по данному показанию.

BCD-132-5/LIBERIUS — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы, посвященное изучению эффективности и безопасности дивозилимаба в лечении пациентов с ССД (код ClinicalTrials.gov NCT05726630).

В данной публикации представлены результаты оценки эффективности по первичной и вторичной конечным точкам в рамках основного периода исследования у пациентов 18 лет и старше.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности дивозилимаба в лечении пациентов с ССД по сравнению с плацебо.

Материал и методы. В исследование включали пациентов старше 14 лет с диагнозом ССД (прогрессирующий системный склероз) и модифицированным кожным счетом по Rodnan (modified Rodnan skin score, mRSS) ≥ 10 и ≤ 20 баллов. После подтверждения соответствия критериям отбора больных 18 лет и старше рандомизировали в группы дивозилимаба или плацебо в соотношении 1:1 для получения терапии в течение 48 нед. Первичной конечной точкой в исследовании было изменение значения mRSS на неделе 48 относительно исходного уровня. Вторичной конечной точкой считали изменение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в литрах относительно исходного значения на неделе 48.

После оценки первичной конечной точки на неделе 48 все пациенты были переведены на открытую терапию дивозилимабом до недели 96. Участники младше 18 лет получали только дивозилимаб. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP). Исследование было одобрено Советом по этике при

Минздраве России, Комитетом по лекарственным средствам Министерства здравоохранения Республики Беларусь и локальными этическими комитетами исследовательских центров. Перед включением все пациенты (или их законные представители, если применимо) подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. В анализ включен 151 пациент в возрасте 18 лет и старше (76 пациентов в группе дивозилимаба и 75 пациентов в группе плацебо), пациенты младше 18 лет были проанализированы отдельно, и их данные не представлены в настоящей статье. Группы были уравновешены по возрасту, половой и расовой принадлежности, исходным антропометрическим характеристикам, а также сопоставимы по исходным характеристикам основного заболевания, таким как длительность, форма ССД (лимитированная/диффузная/перекрестная), исходное значение mRSS и параметры функции внешнего дыхания.

Скорректированное среднее изменения mRSS в группе дивозилимаба составило -5,8 (95% доверительный интервал, ДИ -7,9; -3,8), в группе плацебо - -2,7 (95% ДИ -4,8; -0,7).

Разница скорректированных средних составила -3,1 (95% ДИ -4,5; -1,7), $p < 0,0001$, что свидетельствует о превосходстве препарата дивозилимаб над плацебо в отношении кожных проявлений заболевания.

В обеих группах на неделе 48 было отмечено увеличение ФЖЕЛ относительно исходного значения. При этом среднее увеличение ФЖЕЛ было выше в группе дивозилимаба по сравнению с группой плацебо: 0,148 л (95% ДИ -0,003; 0,298) против 0,094 л (95% ДИ -0,065; 0,253).

Лечение характеризовалось хорошей переносимостью, профиль безопасности соответствовал таковому для моноклональных антител к CD20.

Обсуждение. В исследовании доказано превосходство дивозилимаба над плацебо при применении у пациентов с ССД. Дивозилимаб значительно улучшает состояние кожи пациентов, а также оказывает положительное влияние на функцию внешнего дыхания.

Выводы. Таким образом, дивозилимаб может представлять собой новую терапевтическую возможность для пациентов с ССД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gumkowska-Sroka O, Kotyla K, Kotyla P. Immunogenetics of Systemic Sclerosis. *Genes (Basel)*. 2024 May 5;15(5):586. doi: 10.3390/genes15050586.
- Ананьева ЛП. Новые направления в лечении системной склеродермии (системного прогрессирующего склероза). *ДокторРу*. 2021;20(7):32-9. [Ananieva LP. New approaches in management of generalized scleroderma (progressive systemic sclerosis). *Doctor.Ru*. 2021;20(7):32-39. (In Russ.)].
- Ананьева ЛП, Тюрин ИЕ, Конева ОА и др. Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии). *Современная ревматология*. 2021; 15(1S):1-62. [Ananyeva LP, Tyurin IE, Koneva OA, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1S):1-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62
- Volkman ER, Andreasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023 Jan 28; 401(10373):304-318. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
- Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560. Epub 2018 Sep 17.
- Насонов ЕЛ. Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017].
- Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Oct 17;ard-2024-226430. doi: 10.1136/ard-2024-226430. Online ahead of print.
- Pope JE, Denton CP, Johnson SR, et al. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Apr;19(4):212-226. doi: 10.1038/s41584-023-00909-5. Epub 2023 Feb 27.
- Sanges S, Guerrier T, Launay D, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne*. 2017 Feb;38(2):113-124. doi: 10.1016/j.revmed.2016.02.016. Epub 2016 Mar 25.
- Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022 Aug;4(8):e546-e555. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00131-X. Epub 2022 Jun 28.
- Saunders P, Tsipouri V, Keir GJ, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Jun 15;18(1):275. doi: 10.1186/s13063-017-2016-2.
- Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S, Yoshizaki A. New Era in Systemic Sclerosis Treatment: Recently Approved Therapeutics. *J Clin Med*. 2022 Aug 8;11(15):4631. doi: 10.3390/jcm11154631.
- Бойко ОВ, Бойко АН, Яковлев ПА и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):87-95. [Boyko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, et al. Results of a phase I clinical study of anti-CD20 monoclonal antibody (BCD-132): pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):87-95. (In Russ.)].
- Бойко АН, Алифирова ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безопасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):37-47. [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Efficacy and safety of divozilimab during 24-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-2. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123(4):37-4. (In Russ.)].
- Boyko AN, Linkova YN, Zinkina-Orikhan AV, Porozova AA. New Anti-Cd20 Divozilimab in Relapsing Multiple Sclerosis: Phase III MIRANTIBUS Trial Results. *Mult Scler Relat Disor*. 2023 Dec;80:105169.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.12.2024/18.01.2025/22.01.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Финансирование для этого исследования было предоставлено АО «БИОКАД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The paper has been sponsored by BIOCAD. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Лукина Г.В. <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>

Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Елисеева Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-9089-3321>

Фатхуллина Г.Ф. <https://orcid.org/0009-0006-0991-533X>

Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>

Кропотина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>

Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>

Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>

Жугрова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-8622-5205>

Иванова Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>

Никуленкова Н.Е. <https://orcid.org/0009-0001-8345-0378>

Зиганшин О.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>

Плаксина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>

Злобин М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8200-3293>

Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

Сорока Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>

Ершова О.Б. <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>

Поварова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>

Аношенкова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>

Луцкий А.А. <https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>

Зинкина-Орихан А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>

Линькова Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>

Фокина Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2680-1909>

Порозова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1816-4014>

Еремеева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>

Является ли фибромиалгия вторичной при ревматических заболеваниях?

Филатова Е.Г.¹, Меликова Н.А.^{1,2}, Филатова Е.С.², Лиля А.М.^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Фибромиалгией (ФМ) страдает от 2 до 4% населения. При ревматических заболеваниях (РЗ) частота ФМ выше популяционной, однако остается вопрос, является ли она вторичной, осложнением РЗ, или самостоятельным коморбидным расстройством.

Цель исследования – определить, носит ли ФМ у пациентов с ревматоидным артритом (РА) вторичный характер или это самостоятельное коморбидное заболевание.

Материал и методы. В исследование включено 127 больных, которые были распределены на три группы. В 1-ю группу вошли пациенты с РА без ФМ (n=47), во 2-ю – с РА + ФМ (n=55) и в 3-ю – с ФМ без РЗ (n=25). ФМ диагностировали на основании диагностических критериев ACR 2016 г. Интенсивность боли определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 10 см) в покое. Оценивали также частоту невропатического фенотипа боли по опросникам невропатической боли Pain DETECT и DN4, наличие и выраженность симптомов центральной сенситизации по CSI, утомляемости по FSS, тревоги и депрессии по HADS, нарушений сна по PSQI и когнитивных расстройств по DSST. Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с использованием EQ-5D и обновленного опросника влияния ФМ – FIQR; в группе пациентов без ФМ применялась его модифицированная версия – SIQR.

Результаты и обсуждение. Признаки ФМ предшествовали воспалительным изменениям в суставах и затрудняли диагностику РА, что выражалось в увеличении ее сроков в группе РА + ФМ в среднем до 20 мес по сравнению с 10 мес в группе РА без ФМ. Не выявлено связи между наличием ФМ и степенью активности РА по DAS28. Специфической клинической картины ФМ в группе РА + ФМ по сравнению с группой ФМ без РЗ не обнаружено.

Заключение. Полученные результаты позволяют полагать, что ФМ у пациентов с РА является самостоятельным коморбидным заболеванием и причиной возникновения различных коморбидных расстройств, что способствует еще более выраженному снижению КЖ. Диагностика ФМ у пациентов с РЗ позволит оптимизировать лечение: пациенты, страдающие РЗ и ФМ, нуждаются в комплексной терапии.

Ключевые слова: фибромиалгия; ревматоидный артрит; центральная сенситизация; коморбидность.

Контакт: Нажабат Алиевна Меликова; dr.melikova.nazh@mail.ru

Для ссылки: Филатова ЕГ, Меликова НА, Филатова ЕС, Лиля АМ. Является ли фибромиалгия вторичной при ревматических заболеваниях? Современная ревматология. 2025;19(1):49–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-49-56

Is fibromyalgia secondary to rheumatic diseases?

Filatova E.G.¹, Melikova N.A.^{1,2}, Filatova E.S.², Lila A.M.^{2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Fibromyalgia (FM) affects 2 to 4% of the population. In rheumatic diseases (RD), the frequency of FM is higher than in the general population, but the question remains whether it is a secondary disease, a complication of RD or an independent comorbid disorder.

Objective: to determine whether FM in patients with rheumatoid arthritis (RA) is a secondary or an independent comorbid disorder.

Material and methods. The study involved 127 patients who were divided into three groups. Group 1 comprised patients with RA without FM (n=47), group 2 comprised patients with RA + FM (n=55), and group 3 comprised patients with FM without RD (n=25). FM was diagnosed based on the 2016 ACR diagnostic criteria. Pain intensity was assessed using a visual analogue scale (VAS, 10 cm) at rest. We also assessed the frequency of the neuropathic pain using the Pain DETECT and DN4 questionnaires for neuropathic pain, the presence and severity of central sensitization symptoms using CSI, fatigue using FSS, anxiety and depression using HADS, sleep disturbances using the PSQI and cognitive impairment using the DSST. Quality of life (QOL) was assessed using the EQ-5D and the revised FM impact questionnaire – FIQR, in the group of patients without FM, its modified version – SIQR – was used.

Results and discussion. Signs of FM preceded the inflammatory changes in the joints and complicated the diagnosis of RA, which was reflected in an increase in the time until RA diagnosis in the RA + FM group to an average of 20 months compared to 10 months in the RA without FM group. No relationship was found between the presence of FM and the degree of RA activity according to DAS28. No specific clinical picture of FM was found in the RA + FM group compared to the FM group without RD.

Conclusion. The results obtained suggest that FM in patients with RA is an independent comorbid condition and the cause of various comorbid disorders, which contributes to an even greater impairment of QOL. The diagnosis of FM in patients with RD will optimize treatment: patients suffering from RD and FM require complex therapy.

Keywords: fibromyalgia; rheumatoid arthritis; central sensitization; comorbidity.

Contact: Nazhabat Aliyevna Melikova; dr.melikova.nazh@mail.ru

For reference: Filatova EG, Melikova NA, Filatova ES, Lila AM. Is fibromyalgia secondary to rheumatic diseases? *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):49–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-49-56

Фибромиалгия (ФМ) – заболевание, которое характеризуется хронической широко распространенной мышечно-скелетной болью, длительностью не менее 3 мес, сопровождающейся повышенной утомляемостью, невосстановительным сном, когнитивными нарушениями, психическими расстройствами, а также множеством соматических симптомов [1].

В последние несколько десятилетий взгляды на природу ФМ претерпели существенные изменения. Ранее использовались термины, которые отражали представления о воспалительном характере заболевания: «фиброзит», «фибромиозит», «тендомиопатия», «миофибриллез», «мышечный ревматизм». В МКБ-10 ФМ отнесена в раздел М79.7 «Другие заболевания мягких тканей, не классифицированные где-либо еще», что также указывает на ее связь с изменениями в периферических мышечно-скелетных тканях [2]. Однако признаки воспаления в костно-мышечной системе или соединительной ткани при ФМ не обнаруживаются, а нестероидные противовоспалительные препараты неэффективны [3].

Согласно современным представлениям, хроническая боль может быть самостоятельным заболеванием (первичная хроническая боль), а также носить вторичный характер и возникать в рамках какого-то другого заболевания. В МКБ-11 выделяют шесть видов вторичной хронической боли: хроническая раковая боль; хроническая постхирургическая и посттравматическая боль; хроническая невропатическая боль, связанная с заболеванием соматосенсорной нервной системы; хроническая головная (ГБ) и орофациальная боль; хроническая висцеральная боль, а также хроническая мышечно-скелетная боль, обусловленная различными ревматическими заболеваниями (РЗ), включая остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА) и др. Синдром ФМ по МКБ-11 классифицируют как первичную распространенную боль (MG 30.01) наряду с комплексным региональным болевым синдромом, хронической мигренью, хронической ГБ напряжения, хронической неспецифической болью в спине и др. Конкретные причины ФМ неизвестны, биологические маркеры не выделены, диагноз ставят клинически на основании совокупности симптомов, поэтому в МКБ-11 использован термин «синдром», а не «заболевание» [4].

На современном этапе патогенез ФМ рассматривают с позиции биопсихосоциальной модели. Обсуждается роль генетики, нейровоспаления, эндокринных нарушений, микробиоты, психических расстройств, инфекции, гиповитаминоза, а также ряда психосоциальных факторов (хронический стресс, психические и физические травмы, особенно в детском возрасте). Удельный вес выявленных изменений и конкретная

роль различных факторов в патогенезе заболевания требуют дальнейшего уточнения [2, 5].

Воздействуя на протяжении жизни, перечисленные факторы приводят к невропластическим изменениям в центральной нервной системе (ЦНС) с формированием центральной сенситизации (ЦС). При ЦС отмечается повышенная активность систем восприятия боли и, наоборот, сниженная активность нисходящих ингибирующих боль систем и как результат – нарушение эндогенного контроля боли. Невропластические изменения в ЦНС могут обуславливать возникновение как генерализованной боли, так и неболевых расстройств. К неболевым расстройствам, или «синдромам центральной сенситивности», связанным с ЦС, относят: повышенную утомляемость, нарушения сна и когнитивных функций, депрессию, тревогу, повышенную реакцию на внешние раздражители, а также множество соматических нарушений функционального характера (синдром раздраженного кишечника, дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава, синдром беспокойных ног, нейрогенный мочевого пузыря и др.) [6, 7]. Клиническая картина ФМ определяется сочетанием генерализованной боли с перечисленными неболевыми расстройствами.

ФМ встречается во всех этнических и социально-экономических группах, ее частота в популяции составляет 2–4% [8]. Заболевание чаще возникает у женщин: соотношение женщин и мужчин – примерно 10:1 [9]. При РЗ ФМ диагностируют в 12–53% случаев, в частности при РА ее частота составляет 4,9–52,9%, при анкилозирующем спондилите (АС) – 11,1–38,7%, при ОА – 2,9–35,5%, при псориатическом артрите – 9,6–27,2%, при системной красной волчанке – 13,4–20,1%, при болезни Шегрена – 1–12% [10, 11].

Среди факторов, определяющих высокую частоту ФМ при РЗ, выделяют женский пол. Например, при АС, преимущественно мужском заболевании, ФМ чаще встречается у женщин [12]. Частота выявления ФМ зависит также от используемых диагностических критериев. Диагностические критерии ACR (American College of Rheumatology) 1990 и 2010 гг. определяли ФМ как диагноз исключения, что ограничивало ее выявление при РЗ, в то время как последние критерии ACR 2016 г. позволяют диагностировать ФМ при наличии любого другого заболевания [13–15]. Наиболее важным фактором, влияющим на высокую (в 3–4 раза выше популяционной) частоту ФМ при РЗ, считают периферическое воспаление. Показано, что воспаление в суставах у пациентов с РА способствует возникновению таких синдромов центральной сенситивности, как хроническая ГБ, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, синдром беспокойных ног, мультихимическая сенситивность, синдром хронической усталости [16].

Периферическое воспаление усиливает афферентную ноцицептивную импульсацию, что приводит к активации определенных мозговых структур, усилению обработки сенсорных стимулов и, при наличии комплекса биопсихосоциальных факторов, к возникновению ЦС, клинически проявляющейся синдромом ФМ [5].

При разделении хронической боли на первичную и вторичную в МКБ-11 был использован опыт Международной классификации головной боли (МКГБ) [17]. Согласно МКГБ, вторичная ГБ должна соответствовать следующим критериям: 1) возникать вскоре после дебюта основного заболевания; 2) иметь течение, сходное с течением основного заболевания, т. е. уменьшаться или усиливаться соответственно симптомам и проявлениям основного заболевания; 3) иметь характеристики, типичные для этого заболевания (отличаться от первичной ГБ). Мы использовали описанные диагностические критерии вторичной ГБ в отношении ФМ с целью установления ее первичного или вторичного характера при РЗ.

Цель исследования – определить, носит ли ФМ у пациентов с РА вторичный характер или является самостоятельным коморбидным заболеванием.

Материал и методы. С февраля 2021 по июнь 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) отобрано 127 больных, соответствовавших критериям включения и невключения.

Критерии включения: 1) установленный диагноз РА, соответствующий критериям ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [18], и/или ФМ, соответствующий критериям ACR 2016 г. [15]; 2) возраст 18–65 лет; 3) наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: 1) наличие воспалительного артрита другой этиологии (не РА); 2) наличие тяжелых соматических заболеваний (онкологическая патология, заболевания почек, печени и др.), хронических заболеваний в стадии декомпенсации (сахарный диабет и др.); 3) наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хронической болью, не связанной с заболеванием суставов (корешковый синдром, диабетическая или алкогольная полиневропатия и др.); 4) наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку боли, эмоционального состояния и заполнение опросников; 5) беременность, кормление грудью; 6) отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты были распределены на три группы. В 1-ю группу вошли пациенты с РА без ФМ (n=47), во 2-ю – с РА + ФМ (n=55) и в 3-ю – с ФМ без РЗ (n=25).

У всех пациентов был тщательно собран анамнез заболевания, проведено общеклиническое и лабораторное обследование. ФМ диагностировалась по критериям ACR 2016 г., скрининг осуществлялся с помощью опросника диагностики ФМ (Fibromyalgia Survey Questionnaire, FSQ) [19].

Интенсивность боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 10 см) в покое. Наличие симптомов ЦС определяли с помощью опросника ЦС (Central Sensitisation Inventory, CSI) [20]; вероятность невропатического фенотипа боли – с помощью опросников невропатической боли (Pain DETECT [21] и Douleur Neuropathique 4 questions, DN4 [22]). Утомляемость оценивали по шкале тяжести утомляемости (Fatigue Severity Scale, FSS) [23]. Для скрининга тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [24]. Качество сна изучали с помощью Питтсбургского опросника для определения индекса качества сна (Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI) [25], когнитивные нарушения – с помощью теста замены цифр символами (Digit Symbol Substitution Test, DSST) [26]. Использовались опросник качества жизни (EuroQol-5D, EQ-5D) [27] и обновленный опросник влияния ФМ (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQR; в группе пациентов без ФМ применялась его модифицированная версия – Revised Symptom Impact Questionnaire, SIQR) [28]. Активность РА определяли по DAS28 (Disease Activity Score 28) [29].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS19.0. Количественные показатели представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]) и минимального и максимального значений (min–max), качественные показатели – в виде процентного отношения. Для сравнения количественных показателей применялся критерий Манна–Уитни для независимых переменных, качественных данных – критерий χ^2 Пирсона. В случаях, когда анализ проводился по небольшому числу переменных (<5), использовали точный тест Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью метода корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №20 от 17.12.2020). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. General characteristics of the patients

Показатель	РА (n=47)	p ₁	РА + ФМ (n=55)	p ₂	ФМ (n=25)
Пол, n (%):					
мужчины	3 (6,4)	0,66	2 (3,6)	0,073	4 (16)
женщины	44 (93,6)		53 (96,4)		21 (84)
Возраст, годы:					
Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 [38; 55]	0,183	50 [42,5; 59]	0,014	42 [34; 50]
min–max	19–65		20–65		19–63
ИМТ:					
Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,9 [21,9; 27,2]	0,141	25,3 [23,3; 29,4]	0,762	25,9 [22; 30,7]
min–max	16,9–35,3		16,5–40,4		19–37,2

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: жирным шрифтом выделены значимые различия. p₁ – уровень значимости различий в группах РА и РА + ФМ; p₂ – уровень значимости различий в группах РА + ФМ и ФМ. ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2. Длительность боли и сроки установления диагноза
Table 2. Duration of pain and time to diagnosis

Показатель	РА (n=47)	p ₁	РА + ФМ (n=55)	p ₂	ФМ (n=25)
Длительность боли, годы:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 14,5]	0,973	8 [5; 13]	0,311	11 [7; 17]
min-max	1-37		1-49		1-43
Срок от появления боли до установления диагноза, мес:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [3; 24]	0,032	20 [5,5; 59]	<0,001	115 [60; 198]
min-max	1-324		1-300		10-523

Таблица 3. Степень активности РА по индексу DAS28
Table 3. RA activity according to DAS28 index

Показатель	РА (n=47)	РА + ФМ (n=55)	p ₁
DAS28:			
Me [25-й; 75-й перцентили]	4,98 [4,07; 5,89]	4,84 [4,01; 5,51]	0,451
min-max	3,2-7,31	2,84-7,38	
Активность РА, n (%):			
низкая	1 (2,1)	4 (7,5)	0,405
умеренная	26 (54,7)	32 (58,5)	
высокая	20 (43,2)	19 (34,0)	

Результаты. В таблицах представлены данные, полученные в трех группах пациентов. В первую очередь было проведено сравнение показателей в группах РА и РА + ФМ, а затем – в группах РА + ФМ и ФМ.

Сравнение общих характеристик исследованных групп (табл. 1) не выявило различий по соотношению мужчин и женщин (во всех группах преобладали женщины) и ИМТ. Средний возраст пациентов в группе ФМ оказался статистически значимо меньше, чем в группе РА + ФМ (медиана – 42 [34; 50] и 50 [42,5; 59] лет соответственно; p=0,014).

Для анализа временных соотношений дебюта ФМ и РА проанализированы сроки установления диагноза (РА или ФМ) после появления хронической боли в трех группах пациентов. Согласно медицинской документации, наиболее быстро диагностика была проведена в группе пациентов с РА – в среднем в течение 10 мес. В группе РА + ФМ диагностика РА заняла в среднем 20 мес после появления боли, а у пациентов с ФМ без РЗ для установления диагноза потребовалось в среднем 115 мес (табл. 2).

Таблица 4. Особенности боли
Table 4. Characteristics of the pain

Показатель	РА (n=47)	p ₁	РА + ФМ (n=55)	p ₂	ФМ (n=25)
Боль по ВАШ, см:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 6]	<0,001	7 [5; 8]	0,322	7 [6; 10]
min-max	1-10		2-10		4-10
CSI:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	39 [31; 46,5]	<0,001	50,5 [41; 60,5]	0,314	56,5 [50,8; 64,3]
min-max	5-67		27-86		26-81
Pain DETECT:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	11 [7; 14]	<0,001	17 [10,3; 23]	0,775	15 [9; 20,5]
min-max	1-23		1-30		6-28
DN4:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 3]	0,001	4 [2; 6]	0,498	4 [3; 6]
min-max	0-7		0-9		1-8

Таким образом, нельзя исключить вероятность более раннего развития ФМ (распространенной боли) по сравнению с объективными признаками воспаления в суставах при РА (которые, вероятно, возникали в среднем на 10 мес позже и позволяли установить соответствующий диагноз) в группе пациентов с РА + ФМ. Следует также отметить, что в большинстве случаев ФМ была диагностирована нами впервые: до включения в настоящее исследование диагноз ФМ имелся у 2 (3,6%) пациентов группы РА + ФМ и у 3 (12%) группы ФМ.

Связь активности РА с наличием признаков ФМ отражена в табл. 3. Значения DAS28 были сопоставимы в группах РА и РА + ФМ, медиана DAS28 составила 4,98 [4,07; 5,89] и 4,84 [4,01; 5,51] соответственно (p=0,451). Распределение пациентов в группах РА и РА + ФМ по степени активности РА значимо не различалось (p=0,405), что отражает отсутствие связи признаков ФМ с активностью воспалительного процесса.

У пациентов группы РА и РА + ФМ были выявлены значимые различия в интенсивности боли (медиана – 4 [3; 6] и 7 [5; 8] см; p<0,001), наличии и степени выраженности клинических симптомов ЦС по опроснику CSI (39 [31; 46,5] и 50,5 [41; 60,5] балла; p<0,001) и представленности невропатических характеристик боли как по опроснику PainDetect (11 [7; 14] и 17 [10,3; 23] баллов; p<0,001), так и по опроснику DN4 (2 [1; 3] и 4 [2; 6] балла соответственно; p=0,001; табл. 4). В то же время при сравнении групп РА + ФМ и ФМ по указанным параметрам различий не обнаружено.

Таблица 5. Коморбидные нарушения
Table 5. Comorbid disorders

Показатель	РА (n=47)	p ₁	РА + ФМ (n=55)	p ₂	ФМ (n=25)
FSS:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	43 [30,5; 52,5]	0,011	48,5 [40,3; 57,8]	0,573	51,5 [43,3; 59]
min-max	4-63		17-63		15-63
HADS тревога:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [3,5; 10]	0,001	10 [8; 12]	0,069	8 [7; 11]
min-max	0-18		0-20		2-18
HADS депрессия:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 9]	0,008	9 [6; 11]	0,108	7 [5; 8,5]
min-max	0-14		1-19		0-12
PSQI:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 11]	<0,001	11,5 [8; 15]	0,513	11 [8; 14]
min-max	1-16		2-19		4-20
DSST:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	33,5 [28; 42,5]	0,058	30 [25,3; 36,5]	0,132	35 [28,5; 37]
min-max	20-62		19-49		22-51

Таблица 6. Качество жизни
Table 6. Quality of life

Показатель	РА (n=47)	p ₁	РА + ФМ (n=55)	p ₂	ФМ (n=25)
FIQR:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	37,5 [16,9; 47,3]	<0,001	55 [40,5; 69,5]	0,403	48,5 [39,5; 61,8]
min-max	1-87,7		8,5-96		19,5-92
EQ-5D:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	0,59 [0,52; 0,69]	0,018	0,52 [0,19; 0,59]	0,032	0,355 [0,01; 0,52]
min-max	-0,02-1		-0,07-0,73		-0,24-0,73
EQ-5D-ВАШ, мм:					
Me [25-й; 75-й перцентили]	62,5 [50; 70]	<0,001	40 [35; 50]	0,550	43 [32,5; 50]
min-max	10-90		20-80		18-70

Анализ выраженности коморбидных нарушений, таких как утомляемость, тревога, депрессия, нарушения сна и когнитивная дисфункция, продемонстрировал наличие выраженных изменений по сравнению с нормативными показателями во всех группах. Однако, как и при оценке боли, выраженность перечисленных показателей в группе РА + ФМ была значимо больше, чем в группе РА. Эти показатели в группах РА + ФМ и ФМ были сопоставимы (табл. 5).

Показатели качества жизни (КЖ) были ниже в группах пациентов с ФМ (табл. 6). Пациенты группы ФМ отметили более низкое КЖ по индексу EQ-5D даже по сравнению с группой РА + ФМ (медиана счета – 0,355 [0,01; 0,52] и 0,52 [0,19; 0,59] соответственно; $p=0,032$), несмотря на одинаковую выраженность боли и представленность коморбидных нарушений.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые отрицательные связи индекса КЖ EQ-5D с показателями интенсивности боли ($r_1=-0,316$, $p=0,031$ и $r_2=-0,584$, $p<0,001$), представленностью симптомов ЦС ($r_1=-0,321$, $p=0,028$ и $r_2=-0,392$, $p=0,008$), невропатическими дескрипторами боли ($r_1=-0,306$, $p=0,036$ и $r_2=-0,528$, $p<0,001$) и утомляемостью ($r_1=-0,341$, $p=0,019$ и $r_2=-0,365$, $p=0,014$) в группах РА (коэффициент корреляции r_1) и РА + ФМ (коэффициент корреляции r_2) соответственно. В группе РА + ФМ также отмечена связь низкого КЖ с большим числом болезненных суставов (ЧБС; $r_2=-0,448$, $p=0,003$). Однако следует заметить, что, как в

группе РА + ФМ, так и в группе РА не было значимых корреляций КЖ с индексом DAS28.

Обсуждение. Вопрос о том, является ли синдром ФМ осложнением РЗ (вторичной ФМ) или самостоятельным коморбидным расстройством, крайне важен для клинической практики. В первом случае общепринятая тактика «Лечение до достижения цели», т. е. медикаментозная ремиссия, должна приводить не только к исчезновению признаков синовита, болезненности и припухлости суставов, но и к уменьшению распространенности и интенсивности боли, утомляемости, нормализации сна и когнитивных функций, улучшению психического состояния и уменьшению функциональных соматических расстройств, характерных для ФМ. Однако в реальной клинической практике зачастую происходит наоборот. Было показано, что наличие ФМ затрудняет лечение пациентов с РЗ: является предиктором недостижения ремиссии после лечения синтетическими базисными противовоспалительными препаратами, увеличивает число переключений с одного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) на другой и приводит к необоснованному/чрезмерному применению этих препаратов [30–34].

Настоящее исследование продемонстрировало, что возникновение синдрома ФМ на 10 мес опережает диагностику РА, что, по-видимому, связано с появлением маркеров воспаления уже на фоне имеющейся генерализованной боли невоспалительной природы. Эти выводы

были сделаны на основании ретроспективного анализа, что в определенной степени ограничивает достоверность подобных заключений.

Нет единого мнения об активности воспалительного процесса при сочетании РЗ и ФМ. Наряду с сообщениями о корреляции повышенной воспалительной активности с признаками ФМ [30, 35], что может свидетельствовать о ее вторичном характере, имеются исследования, указывающие на то, что коморбидная ФМ может искусственно завышать показатели активности за счет присутствия в шкалах активности РЗ субъективных параметров. Так, при оценке активности РА по индексу DAS28, было установлено, что более высокие показатели у пациентов с сопутствующей ФМ в значительной степени были обусловлены ЧБС и общей оценкой активности заболевания пациентом по ВАШ, а не повышением объективных параметров, таких как острофазовые показатели (СОЭ, СРБ) или число припухших суставов [30, 34]. В популяциях пациентов с АС и сопутствующей ФМ не выявлено корреляции между индексом активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI), основанным на оценке исключительно тяжести клинических проявлений [30, 36]. В нашем исследовании не обнаружено связи ФМ с течением основного заболевания – между наличием ФМ и степенью активности РА по индексу DAS28, а это значит, что воспалительная боль в суставах является не основной и далеко не единственной причиной ФМ.

Наряду с описанными выше данными, в литературе продолжает обсуждаться вопрос возможного аутоиммунного генеза ФМ [37]. Основанием для такого предположения стало выявление у пациентов с ФМ изменений в периферической нервной системе (невропатия мелких волокон) [5] и более высокого титра некоторых аутоантител (в частности,

аутоиммунных IgG, антител к IgG, к сателлитным клеткам глии) [38, 39]. Однако эти изменения наблюдаются только в некоторых подгруппах пациентов с ФМ, не могут объяснить всех ее симптомов и встречаются также при других клинически схожих с ФМ синдромах (синдроме хронической усталости и др.), в связи с чем определение их роли при ФМ нуждается в дальнейшем уточнении.

Проведенный нами сравнительный анализ в группах РА + ФМ и ФМ без РЗ не обнаружил специфической клинической картины ФМ при РА. Наоборот, было продемонстрировано сходство как по интенсивности и характеру хронической боли, так и по наличию и выраженности коморбидных расстройств.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволяет полагать, что у пациентов с РА ФМ носит не вторичный характер, а является самостоятельным коморбидным заболеванием. В то же время следует учесть, что наша работа имеет ряд ограничений в связи с ее одномоментным характером. Необходимо проведение дальнейших проспективных исследований, которые позволят уточнить временные взаимоотношения между ФМ и РЗ.

Выявление признаков ФМ при ведении пациентов с иммуновоспалительными РЗ в повседневной клинической практике крайне важно. Тщательная оценка соответствующей симптоматики могла бы обеспечить оптимальное ведение и позволила бы избежать чрезмерного назначения ГИБП этой группе пациентов.

Полное облегчение симптомов и улучшение КЖ пациентов с РЗ и коморбидной ФМ не может быть достигнуто с помощью лечения только воспалительного заболевания. Пациенты, страдающие РЗ и ФМ, должны получать комплексную терапию, направленную на подавление воспаления и коррекцию симптомов ФМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Есин РГ, Есин ОР, Лотфуллина НЗ и др. Фибромиалгия – синдром генерализованной боли без триггерных зон: современные принципы диагностики и лечения. *Практическая медицина*. 2015;5(90):83-87. [Esin RG, Esin OR, Lotfullina NZ, et al. Fibromyalgia – generalized pain syndrome without trigger zones: modern principles of diagnosis and treatment. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;5(90):83-87. (In Russ.)].
2. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10) [The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision (ICD-10)] <http://who-fic.ru/icd/>
3. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impelleri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 9;22(8):3891. doi: 10.3390/ijms22083891.
4. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):28-37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001390.
5. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Nov;16(11):645-660. doi: 10.1038/s41584-020-00506-w. Epub 2020 Oct 6.
6. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Jun;37(6):339-52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.09.003. Epub 2008 Jan 14.
7. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):339-56. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.12.009. Epub 2007 Mar 13.
8. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017 Sep;37(9):1527-1539. doi: 10.1007/s00296-017-3725-2. Epub 2017 Apr 26.
9. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1547-55. doi: 10.1001/jama.2014.3266.
10. Mülkoglul C, Ayhan FF. The impact of co-existing fibromyalgia syndrome on disease activity in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol*. 2021 Jul;31(4):827-833. doi: 10.1080/14397595.2020.1823069
11. Меликова НА, Филатова ЕГ, Лиля АМ. Фибромиалгия при ревматоидном артрите: особенности болевого синдрома, влияние на активность заболевания и качество жизни пациентов. *Современная ревматология*. 2022;16(1):32-37. [Melikova NA, Filatova EG, Lila AM. Fibromyalgia in rheumatoid arthritis: features of pain syndrome, effect on disease activity and quality of life of patients. *Sovremennaya rev-*

- matologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):32-37. (In Russ.]. doi:10.14412/1996-7012-2022-1-32-37
12. Molto A, Etcheti A, Gossec L, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):533-540. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212378. Epub 2017 Nov 28.
13. Häuser W, Wolfe F. Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome). *Reumatismo*. 2012 Sep 28;64(4):194-205. doi: 10.4081/reumatismo.2012.194.
14. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May; 62(5):600-10. doi: 10.1002/acr.20140.
15. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):319-329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012. Epub 2016 Aug 30.
16. Gist AC, Guymier EK, Eades LE, et al. Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia. *Int J Rheum Dis*. 2018 Mar;21(3):639-646. doi: 10.1111/1756-185X.13055. Epub 2017 Mar 13.
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
18. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА, Лучихина ЕЛ, и др. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):10-15. [Karateev DE, Olyunin YuA, Luchikhina EL, et al. The new classification criteria for rheumatoid arthritis ACR/EULAR 2010 are a step forward towards early diagnosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;49(1):10-15. (In Russ.)].
19. Häuser W, Jung E, Erbslöh-Möller B, et al. Validation of the Fibromyalgia Survey Questionnaire within a cross-sectional survey. *PLoS One*. 2012;7(5):e37504. doi: 10.1371/journal.pone.0037504. Epub 2012 May 25.
20. Есин ОР, Горобец ЕА, Хайруллин ИХ, и др. Опросник центральной сенситизации – русскоязычная версия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):51-56. [Esin OR, Gorobets EA, Khairullin IKh, et al. Central Sensitization Inventory – a Russian version. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):51-56. (In Russ.)].
21. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488.
22. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
23. Elera-Fitzcarrald C, Rocha J, Burgos PI, et al. Measures of Fatigue in Patients With Rheumatic Diseases: A Critical Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Oct;72(10):369-409. doi: 10.1002/acr.24246.
24. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
25. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
26. Латышева НВ, Филатова ЕГ, Осипова ДВ. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью. Нервно-мышечные болезни. 2018;8(2):10-6. [Latyshcheva NV, Filatova EG, Osipova DV. Memory and attention deficit in chronic migraine. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2018;8(2):10-6. (In Russ.)].
27. Амирджанова ВН, Эрдес ШФ. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007;45(3):69-76. [Amirdzhanova VN, Erdes ShF. Validation of russian version of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;45(3):69-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691.
28. Насонова ТИ, Бахтадзе МА, Мухаметзянова АХ, Исайкин АИ. Обновленный опросник для оценки влияния фибромиалгии: лингвистическая адаптация русскоязычной версии. Российский журнал боли. 2023;21(1):47-51. [Nasonova TI, Bakhtadze MA, Mukhametzyanova AKh, Isaikin AI. Updated questionnaire to assess the impact of fibromyalgia: linguistic adaptation of the Russian version. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2023;21(1):47-51. (In Russ.)].
29. Van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34(5 Suppl 101):S40-S44. Epub 2016 Oct 18.
30. Coskun Benlidayi I. Fibromyalgia interferes with disease activity and biological therapy response in inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2020 Jun;40(6):849-858. doi: 10.1007/s00296-019-04506-2. Epub 2020 Jan 3.
31. Lage-Hansen PR, Chrysidis S, Lage-Hansen M, et al. Concomitant fibromyalgia in rheumatoid arthritis is associated with the more frequent use of biological therapy: a cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*. 2016 Jan;45(1):45-48. doi: 10.3109/03009742.2015.1046484. Epub 2015 Jul 16.
32. Macfarlane GJ, MacDonald RIR, Pathan E, et al. Influence of co-morbid fibromyalgia on disease activity measures and response to tumour necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: results from a UK national register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Nov 1;57(11):1982-1990. doi: 10.1093/rheumatology/key206.
33. Graceffa D, Maiani E, Sperduti I, et al. Clinical remission of psoriatic arthritis in patients receiving continuous biological therapies for 1 year: the experience of an outpatient dermatological clinic for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Mar;40(2):136-41. doi: 10.1111/ced.12504. Epub 2014 Dec 1.
34. Salaffi F, Gerardi MC, Atzeni F, et al. The influence of fibromyalgia on achieving remission in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017 Dec;37(12):2035-2042. doi: 10.1007/s00296-017-3792-4. Epub 2017 Sep 5.
35. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug 1;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112.
36. Durmaz Y, Ihanl I. Comparison of ankylosing spondylitis patients with and without fibromyalgia syndrome according to the disease activation scores and response to treatment. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2021 Dec 1;67(4):509-517. doi: 10.5606/tftrd.2021.7796. eCollection 2021 Dec.
37. Clauw D, Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Shoenfeld Y. Is fibromyalgia an autoimmune disorder? *Autoimmun Rev*. 2024 Jan;23(1):103424. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103424. Epub 2023 Aug 25.
38. Goebel A, Krock E, Gentry C, et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest*. 2021 Jul 1; 131(13):e144201. doi: 10.1172/JCI144201.
39. Krock E, Morado-Urbina CE, Menezes J, et al. Fibromyalgia patients with elevated levels of anti-satellite glia cell immunoglobulin G antibodies present with more severe symptoms. *Pain*. 2023 Aug 1;164(8):1828-1840. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002881. Epub 2023 Mar 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.06.2024/14.10.2024/20.10.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Меликова Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-9633-3026>

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике (по материалам Тюменского областного ревматологического центра)

Патрикеева И.М.¹, Лушпаева Ю.А.², Кнауб Н.В.¹, Устинова Е.А.³, Беликов О.А.¹, Долгих М.Б.¹, Малышева Т.Ю.¹

¹ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень; ³ГАУЗ Тюменской области «Городская поликлиника №17», Тюмень

¹Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ²Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54;

³Россия, 625046, Тюмень, ул. Широтная, 103/1

В Тюменском областном ревматологическом центре накоплен опыт применения ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба (ОКЗ) в терапии пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Цель настоящего наблюдения — оценка эффективности и безопасности терапии ОКЗ у пациентов с РА в реальной клинической практике. **Материал и методы.** В анализ включено 75 пациентов с достоверным диагнозом РА, которым назначался ОКЗ в дозе 64 мг каждые 4 нед. Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, регистрировались коморбидные заболевания. Результаты оценивали через 1, 6 и 12 мес терапии. У 20 пациентов, получавших ОКЗ не менее 1 года, проводилась ретроспективная оценка рентгенологического исхода.

Результаты и обсуждение. Уже через 1 мес лечения ОКЗ доля пациентов с высокой активностью РА по DAS28-СРБ статистически значимо сократилась с 81 до 53,3%. Через 6 мес 55 (73,33%) из 75 пациентов продолжали терапию ОКЗ, и большинство из них (74,55%) достигли стадии медикаментозной ремиссии, при этом высокая активность РА не выявлялась. Через 12 мес терапию ОКЗ продолжали 43 (57,33%) из 75 пациентов, низкая активность и ремиссия наблюдались соответственно у 16,2 и 69,8% из них. На фоне терапии ОКЗ в эти сроки рентгенологическое прогрессирование РА отсутствовало.

ОКЗ был отменен из-за недостаточной эффективности у 10 (13,33%) пациентов, из-за наступившей беременности у 2 (2,67%), из-за нежелательных явлений у 14 (18,67%), в связи с другими причинами у 6 (8%).

Заключение. В реальной клинической практике у пациентов с РА ОКЗ продемонстрировал выраженный терапевтический потенциал и благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; олокизумаб; ингибитор интерлейкина 6; гуманизированное моноклональное антитело.

Контакты: Юлия Арнольдовна Лушпаева; lushpaevay@mail.ru

Для ссылки: Патрикеева ИМ, Лушпаева ЮА, Кнауб НВ, Устинова ЕА, Беликов ОА, Долгих МБ, Малышева ТЮ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике (по материалам Тюменского областного ревматологического центра). Современная ревматология. 2025;19(1):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-57-63

Experience of using the interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice

(based on data from Tyumen Regional Rheumatology Center)

Patrikeeva I.M.¹, Lushpaeva Yu.A.², Knaub N.V.¹, Ustinova E.A.³, Belikov O.A.¹, Dolgikh M.B.¹, Malysheva T. Yu.¹

¹Regional Clinical Hospital No.1, Tyumen; ²Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen;

³City Polyclinics No.17, Tyumen

¹55, Kotovskogo Street, Tyumen 625023, Russia; ²54, Odesskaya Street, Tyumen 625023, Russia;

³103/1, Shirotnaya Street, Tyumen 625046, Russia

The Tyumen Regional Rheumatology Center has gained experience in the use of the interleukin-6 inhibitor olokizumab (OKZ) in the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to evaluate the efficacy and safety of OKZ therapy in patients with RA in real-life clinical practice.

Material and methods. The analysis included 75 patients with a confirmed diagnosis of RA who were prescribed OKZ at a dose of 64 mg every

4 weeks. All patients underwent a standard clinical and laboratory examination and concomitant diseases were recorded. The results were evaluated after 1, 6 and 12 months of therapy. A retrospective evaluation of radiological outcomes was performed in 20 patients who had received OKZ for at least 1 year.

Results and discussion. After only one month of OKZ treatment, the proportion of patients with high RA activity according to DAS28-CRP decreased statistically significantly from 81% to 53.3%. After 6 months, 55 (73.33%) of 75 patients continued OKZ therapy, and most of them (74.55%) achieved the stage of drug remission, while high RA activity was not detected. After 12 months, 43 (57.33%) of the 75 patients continued OKZ therapy, with low activity and remission observed in 16.2 and 69.8% of them, respectively. During these periods, there was no radiological progression of RA against the background of OKZ therapy. Ten patients (13.33%) discontinued OKZ therapy due to insufficient efficacy, 2 (2.67%) due to pregnancy, 14 (18.67%) due to adverse events and 6 (8%) for other reasons.

Conclusion. In real-world clinical practice, OKZ showed significant therapeutic potential and a favorable safety profile in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; olokizumab; interleukin-6 inhibitor; humanized monoclonal antibody.

Contact: Yulia Arnoldovna Lushpaeva; lushpaevay@mail.ru

For reference: Patrikeeva IM, Lushpaeva YuA, Knaub NV, Ustinova EA, Belikov OA, Dolgikh MB, Malysheva TYu. Experience of using the interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (based on data from Tyumen Regional Rheumatology Center). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-57-63

Современная фармакотерапия ревматоидного артрита (РА) основывается на целенаправленном подавлении его активности, которая поддерживается за счет выработки провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 6 (ИЛ6) [1, 2]. При РА ИЛ6 играет основную роль в развитии не только синовиального паннуса, но и анемии хронического воспаления (АХВ), инсулинорезистентности, усталости, остеопороза (ОП), повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний [3–5]. Учитывая центральное место ИЛ6 в патогенезе как суставных, так и системных проявлений, блокада данного цитокина является самой перспективной стратегией лечения РА. С этой целью используются моноклональные антитела как к рецептору ИЛ6 (ИЛ6Р), так и к самому ИЛ6 [6–10].

Олокизумаб (ОКЗ) – гуманизированное моноклональное IgG4-антитело, которое взаимодействует непосредственно с ИЛ6. ОКЗ зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат у пациентов с умеренной и высокой активностью РА, рефрактерных к традиционной терапии метотрексатом (МТ) или ингибиторами фактора некроза опухоли α , в рамках большой международной программы клинических исследований Credo [11, 12]. Кроме того, получены данные о долгосрочной безопасности и эффективности ОКЗ [13].

Сегодня актуальным остается поиск решения ряда проблем, связанных с предотвращением неблагоприятных исходов РА, клинической вариабельностью и гетерогенностью ответа на терапию, своевременным выявлением и предупреждением развития нежелательных явлений (НЯ), определением наличия и выраженности коморбидного фона с соответствующей терапевтической коррекцией. Особое значение для выбора оптимальной терапии РА, имеют публикации, посвященные эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в реальной клинической практике. В Тюменском областном ревматологическом центре накоплен опыт применения ОКЗ в терапии пациентов с РА.

Цель работы – оценка эффективности и безопасности терапии ОКЗ у пациентов с РА в реальной клинической практике.

Материал и методы. В группу наблюдения включено 75 пациентов, соответствовавших критериям РА ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) [14] (табл. 1). Результаты лечения оценивали через 1, 6 и 12 мес после назначения ОКЗ по ди-

намике клинических и лабораторных маркеров, включая число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов, общую оценку состояния здоровья больным по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см), оценку боли по ВАШ (0–10 см), индекс DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 по уровню СРБ), СРБ, IgM ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Для определения эффективности терапии ОКЗ использовали критерии EULAR [15]. Безопасность терапии оценивали по количеству пациентов, которым потребовалась отмена препарата из-за развития НЯ. Всем пациентам ОКЗ был назначен по решению врачебной комиссии.

У 20 (39,2%) пациентов, получавших терапию ОКЗ не менее 1 года, проведена оценка рентгенограмм кистей и стоп в начале наблюдения (не более чем через 3 мес после начала терапии ОКЗ) и после 1 года лечения. Анализ рентгенограмм выполнялся с помощью метода Sharp/van der Heijde с оценкой динамики числа эрозий и сужения суставных щелей, а также рентгенологической стадии по Штейнбрюкеры [16, 17].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения статистической значимости изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Т-критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), среднего значения (М) и стандартного отклонения (σ). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 53,91 [20; 78] года. В этой когорте преобладали женщины (77,3%) с длительным (в среднем более 8 лет) течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и/или АЦЦП, с умеренной и высокой активностью заболевания (см. табл. 1). До назначения ОКЗ около 79% пациентов получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП). 36% больных ранее назначали различные ГИБП и таргетные сБПВП (тсБПВП; см. табл. 1) как в виде монотерапии, так и в комбинации с сБПВП. Стоит отметить, что более 60% пациентов регулярно использовали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 7,5 мг/сут в пересчете на

преднизолон. 48 (64%) пациентам ОКЗ был назначен в качестве первого, 24 (32%) – второго, 3 (4%) – третьего и последующего ГИБП. Все пациенты получали ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 нед.

Среди сопутствующих болезней у большинства пациентов наиболее часто встречались артериальная гипертензия (АГ), остеоартрит (ОА), ОП, АХВ, ожирение (рис. 1). Из менее распространенных коморбидных заболеваний отмечались: ишемическая болезнь сердца (n=4, 5,3%), хроническая форма фибрилляции предсердий (n=1, 1,3%), хроническая болезнь почек (n=3, 4,0%), бронхиальная астма (n=3, 4,0%), хроническая обструктивная болезнь легких (n=2, 2,7%), аутоиммунный тиреоидит (n=1, 1,3%). В анамнезе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки имела у 4 (5,3%) пациентов, герпетическая инфекция (генитальный герпес и herpes zoster) у 4 (5,3%), саркоидоз у 1 (1,3%), злокачественное новообразование у 2 (2,7%), тромбоз легочной артерии у 1 (1,3%), вторичный амилоидоз у 1 (1,3%), в 43 (57,3%) случаях выявлено ≥ 2 сопутствующие патологии.

Применяемые схемы терапии включали комбинации ОКЗ с различными сБПВП, ГК и монотерапию (рис.2).

Терапия ОКЗ по разным причинам была прекращена у 32 (42,67%) больных: у 10 (13,3%) – из-за неэффективности, у 14 (18,67%) – из-за НЯ, у 2 (2,67%) – из-за наступления беременности, у 2 (2,67%) – из-за отказа пациента, у 4 (5,33%) – из-за переезда в другой регион. 55 (73,33%) пациентов получали ОКЗ в течение 6 мес, а 43 (57,33%) – в течение 12 мес.

Через 1, 6 и 12 мес после начала наблюдения отмечалось снижение медианы ЧБС на 3,4; 8,1 и 8,1 ($p < 0,05$), ЧПС – на 1,5; 2,3 и 2,7 соответственно ($p < 0,05$). При анализе динамики активности РА по DAS28-СРБ уже через 1 мес лечения ОКЗ значительно сократилась доля пациентов с высокой активностью РА (рис. 3): у 15 (78,95%) пациентов с высокой активностью достигнута средняя, низкая активность или ремиссия. В 4 (21,05%) случаях сохранялась высокая активность. Через 6 и 12 мес терапии ОКЗ высокая активность не выявлялась, а у большинства пациентов зарегистрирована низкая активность РА или ремиссия (86 и 88,25% соответственно).

Медиана индекса DAS28-СРБ через 1 мес уменьшилась на 0,92 (19,86%), через 6 мес – на 2,04 (44,5%), а через 12 мес – на 2,01 (47,7%), $p < 0,005$ для всех временных точек.

Уже через 1 мес терапии ОКЗ зарегистрировано уменьшение числа пациентов, имеющих повышенный уровень СРБ (> 5 мг/л), с 47 (62,67%) до 11 (14,67%; рис. 4). К 6-му месяцу терапии ОКЗ повышенный уровень СРБ выявлен только у 1 пациента, а через 12 мес у всех пациентов этот показатель был в пределах нормы.

Динамика клинических и лабораторных показателей у пациентов с РА фоне лечения ОКЗ представлена в табл. 2.

Через 1 мес терапии ОКЗ 39,6% пациентов полностью отменили ГК, через 6 мес количество таких пациентов возросло до 74,5%, а через 12 мес – до 81,4%.

Особый интерес представляла оценка динамики рентгенологических изменений. Через 1 год после начала терапии ОКЗ было показано отсутствие статистически значимых различий по всем параметрам по сравнению с исходными значениями. Общий счет по Sharp/van der Heijde для кистей и стоп в среднем составлял исходно 32,0 \pm 25,1 и 17,3 \pm 17,0, а через 12 мес – 33,2 \pm 26,2 и 18,8 \pm 17,9 соответственно.

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы (n=75)
Table 1. Characteristics of the study cohort, n=75

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужчины женщины	17 (22,67) 58 (77,33)
Возраст, годы, M \pm σ	53,91 \pm 13,4
Длительность болезни, годы, M \pm σ	8,34 \pm 8,30
Активность по DAS28-СРБ, n (%): высокая (DAS28 $\geq 5,1$) средняя (3,2 < DAS28 $\leq 5,1$) низкая (DAS28 $\leq 3,2$) ремиссия (DAS28 < 2,6)	19 (25,33) 42 (56,0) 12 (16) 2 (2,67)
Индекс CDAI, M \pm σ	23,0 \pm 10,8
РФ+, n (%)	59 (78,66)
АЦЦП+, n (%)	52 (69,33)
Предшествующая терапия до назначения ОКЗ, n (%)	
сБПВП, в том числе:	59 (78,67)
МТ	34 (56,66)
ЛЕФ	20 (33,33)
ССЗ	5 (8,33)
без сБПВП	16 (21,33)
ГК	46 (61,33)
ГИБП (тсБПВП), в том числе:	27 (36,0)
АБЦ	2 (7,4)
БАРИ	7 (25,93)
левилимаб	1 (3,7)
РТМ	14 (51,85)
ТЦЗ	2 (7,4)
упадацитиниб	1 (3,7)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. CDAI – Clinical Disease Activity Index; ЛЕФ – лефлуномид; ССЗ – сульфасалазин; АБЦ – батацепт; БАРИ – барицитиниб; РТМ – ритуксимаб; ТЦЗ – тоцилизумаб.

При проведении корреляционного анализа с целью выявления взаимосвязи показателей рентгенологического прогрессирования с клинико-лабораторными данными было установлено, что рентгенологические параметры исходно и в динамике зависели от длительности течения РА (коэффициент корреляции $r > 0,5$), менее выраженная корреляция выявлена с возрастом пациента ($r > 0,3$). При более детальном анализе отдельных историй болезни было отмечено, что более молодые пациенты с меньшей длительностью заболевания хорошо отвечали на терапию ОКЗ, у них не увеличивались число эрозий и сужений суставной щели, а также стадия РА. Напротив, пациенты, которые к моменту назначения ОКЗ уже получали ГИБП или тсБПВП, были старше, имели большую длительность болезни, большее число эрозий и сужений суставных щелей, выраженную рентгенологическую стадию, зачастую у них отмечалось нарастание рентгенологических изменений.

НЯ, которые потребовали отмены ОКЗ, зарегистрированы в 14 (18,67%) случаях. Они были представлены аллергическими реакциями, диареей, лейкопенией, повышением уровня трансаминаз и различными инфекциями.

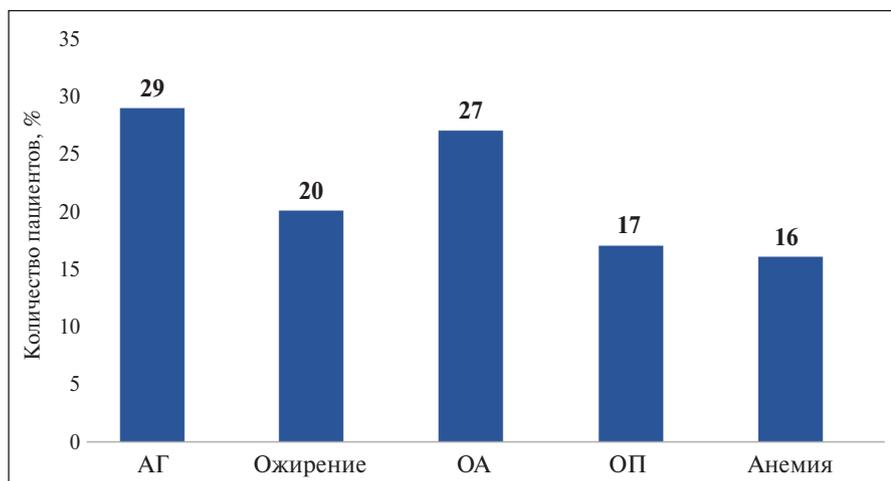


Рис. 1. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных РА
Fig. 1. Prevalence of concomitant diseases in RA patients

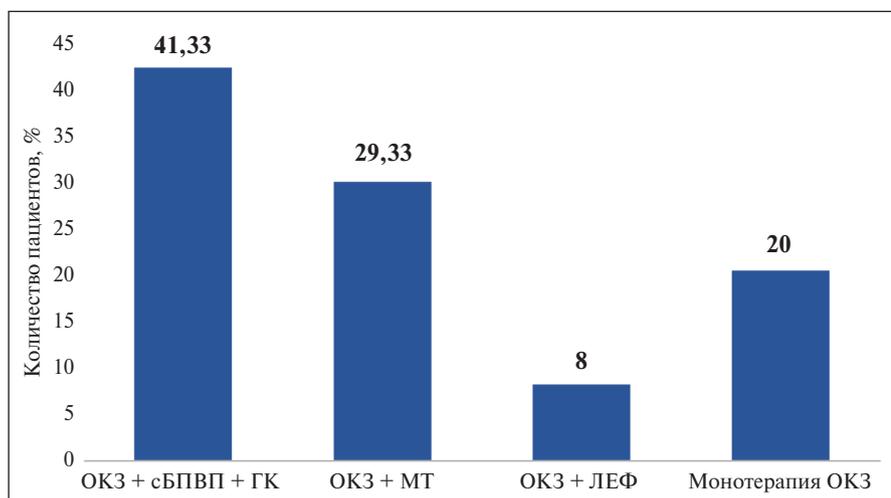


Рис. 2. Схемы терапии
Fig. 2. Treatment regimens

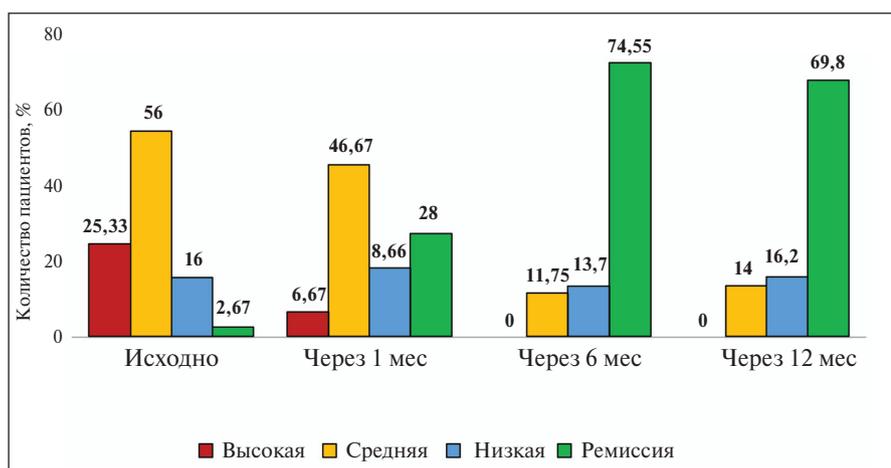


Рис. 3. Динамика активности РА на фоне лечения ОКЗ
Fig. 3. Dynamics of RA activity on the background of OKZ treatment

Обсуждение. Согласно действующим клиническим рекомендациям, терапия РА должна быть направлена на достижение ремиссии или низкой активности заболевания, и с этой целью в первую очередь используются сБПВП [18]. Однако во многих случаях они не дают желаемого эффекта или вызывают НЯ, что не позволяет контролировать прогрессирование заболевания и ведет к назначению ГИБП или тсБПВП. Таким пациентам нередко проводят терапию ингибиторами ИЛ6 (иИЛ6) или ИЛ6Р [13, 18–21].

ОКЗ ингибирует непосредственно ИЛ6, а не его рецептор, поэтому его применение не провоцирует увеличения концентрации свободного ИЛ6 в крови, и, возможно, обеспечивает лучший профиль безопасности [22]. Эффективность и безопасность ОКЗ у пациентов с РА показаны как в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, так и в реальной клинической практике [18, 23, 24]. Эффективность ОКЗ не зависит от длительности РА, серологического фенотипа, уровня РФ и АЦЦП, индекса массы тела, препарат предпочтителен при назначении пациентам с системными проявлениями и коморбидностью [25]. По данным ряда исследований, терапия ОКЗ дает хорошие результаты при недостаточной эффективности сБПВП, ГИБП и тсБПВП [26].

В Томском областном ревматологическом центре ОКЗ был назначен 75 пациентам с РА. При этом использовался препарат российского производства¹.

ИИЛ6 обладают выраженной противовоспалительной активностью уже на начальном этапе лечения [25], данный класс-специфический эффект ОКЗ отмечен и в настоящей работе: после 1 мес терапии выявлено значимое уменьшение клинических признаков активности РА (ЧБС, ЧПС, CDAI), а концентрация СРБ снизилась в среднем почти в 10 раз, что обусловлено прямой блокадой ИЛ6. После 6 и 12 мес терапии ОКЗ основных целей терапии РА (ремиссии и низкой активности РА) достигла большая часть пациентов – 88,25 и 86% соответственно. Не наблюдалось статистически значимых различий в подгруппах пациентов с серонегативным и серопозитивным вариантами РА, у пациентов

¹Артлегия (АО «Р-Фарм»).

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне лечения ОКЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of clinical and laboratory parameters on the background of OKZ treatment, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Исходно (n=75)	Через 1 мес (n=75)	Через 6 мес (n=51)	Через 12 мес (n=43)
ЧБС	10,1 [8,54; 11,67]	6,7 [5,81; 8,87]*	2,0 [1,96; 4,11]*	2,0 [1,06; 2,31]
ЧПС	2,7 [3,27; 4,57]	1,3 [0,59; 2,01]*	0,40 [0,11; 0,83]*	0*
DAS28-СРБ	4,21 [3,96; 4,46]	3,29 [3,04; 3,53]	2,3 [1,97; 2,47]*	2,1 [1,67; 2,10]*
СДАИ	23,0 [20,54; 25,46]	16,99 [14,56; 19,41]*	8,11 [7,62; 11,24]*	8,0 [6,02; 10,14]*
СОЭ, мм/ч	23,21 [19,43; 26,99]	11,3 [9,34; 13,26]	6,3 [5,27; 7,51]*	6,0 [4,37; 7,01]*
СРБ, мг/л	21,75 [15,23; 28,28]	2,27 [1,28; 3,26]*	1,4 [0,61; 2,19]*	0,4 [0,11; 0,79]*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

с ожирением и нормальным индексом массы тела.

В реальной клинической практике врачи опасаются назначать сБПВП, ГИБП и тсБПВП пожилым пациентам. Среди наших пациентов 23 (30,70%) были старше 60 лет и 7 (9,33%) – старше 70 лет. Закончили 6- и 12-месячный курс терапии соответственно 21 и 18 больных старше 60 лет и 7 и 5 пациентов старше 70 лет. Кроме того, в 15 (20%) случаях ОКЗ назначался в виде монотерапии, все эти пациенты получали его в течение 6 и 12 мес наблюдения.

Внедрение в клиническую практику новых стратегий лечения РА с использованием ГИБП позволяет не только значимо снижать клинико-лабораторную активность, но и замедлять рентгенологическое прогрессирование заболевания. Оценка динамики рентгенологической картины показала, что ОКЗ способен тормозить прогрессирование деструкции, предотвращая функциональную недостаточность и инвалидизацию пациентов с РА.

Наше наблюдение имеет ограничения: малый объем выборки ($n=20$), отсутствие регулярного инструментального обследования пациентов, труднодоступность рентгенограмм для анализа, в связи с чем подтверждение полученных данных требует включения больших когорт и более длительного наблюдения.

Особенностью механизма действия иИЛ6 является купирование как местного патологического процесса, связанного с продуктивным синовитом и резорбтивными изменениями костной ткани, так и системных воспалительных реакций, приводящих к развитию внесуставных проявлений и осложнений РА [5]. В исследуемой группе на фоне терапии ОКЗ у пациентов с АХВ полностью купированы ее признаки, не зарегистрировано обострений или декомпенсации коморбидных заболеваний (кардиоваскулярных, метаболических, нефрологических).

Особого внимания заслуживает то, что до начала терапии ОКЗ 61% пациентов непрерывно на протяжении многих лет получали ГК, поэтому важное значение для оптимизации

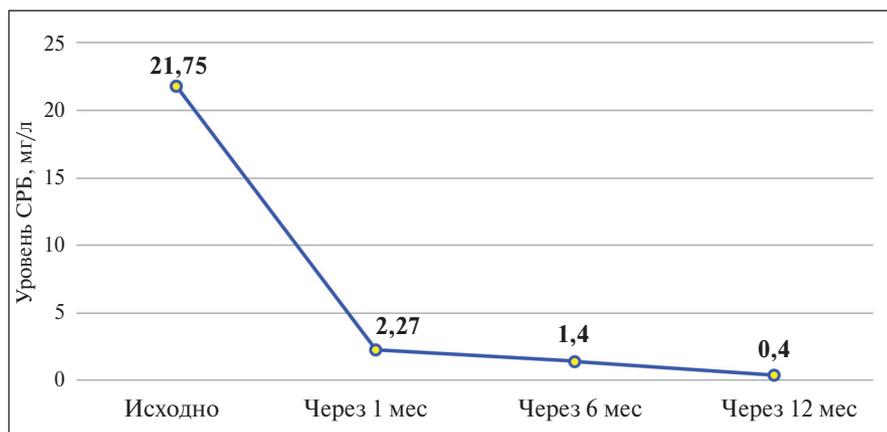


Рис. 4. Динамика уровня СРБ на фоне лечения ОКЗ
Fig. 4. Dynamics of C-reactive protein level on the background of OKZ treatment

терапии РА приобретает снижение дозы и/или отмена ГК. В нашем исследовании уже через 1 мес терапии ОКЗ почти 40% пациентов полностью отменили ГК, через 6 мес доля таких пациентов составила 74%, а через 12 мес – 81%.

Профиль безопасности ОКЗ представляется изученным и контролируемым, новых НЯ по сравнению с теми, которые уже описаны для иИЛ6, в нашей работе не зарегистрировано. Все 10 пациентов, которые прекратили терапию ОКЗ в связи с неэффективностью, имели высокую воспалительную активность, тяжелое течение с внесуставными проявлениями и резистентностью к сБПВП, ГИБП, тсБПВП. Дальнейшие долгосрочные фундаментальные и клинические исследования смогут оказать решающее влияние на выбор определенного препарата из класса иИЛ6 в качестве первого варианта персонализированного лечения.

Заключение. Настоящее наблюдение показало, что оригинальный отечественный препарат ОКЗ (Артлегиа) обладает выраженным терапевтическим потенциалом для достижения контроля активности РА и благоприятным профилем безопасности в реальной клинической практике. Возможно назначение ОКЗ в качестве ГИБП первой линии, в том числе пациентам пожилого возраста; пациентам с высокой воспалительной активностью РА, независимо от серологического фенотипа; пациентам, переключенным с других ГИБП и тсБПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153.
2. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 10;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms222010922.
3. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, et al. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 23;21(15):5238. doi: 10.3390/ijms21155238.
4. Kishimoto T, Kang S. IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol.* 2022 Apr 26;40:323-348. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-023458. Epub 2022 Feb 3.
5. Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Feb 1;57(suppl_2):ii43-ii50. doi: 10.1093/rheumatology/kex513.
6. Taylor PC, Fautrel B, Piette Y, et al. Treat-to-target in rheumatoid arthritis: a real-world study of the application and impact of treat-to-target within the wider context of patient management, patient centricity and advanced therapy use in Europe. *RMD Open.* 2022 Dec;8(2):e002658. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002658.
7. Kim GW, Lee NR, Pi RH, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res.* 2015;38(5):575-84. doi: 10.1007/s12272-015-0569-8. Epub 2015 Feb 4.
8. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017 Nov;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
9. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol.* 2019 Mar;29(2):258-267. doi: 10.1080/14397595.2018.1546357. Epub 2019 Jan 3.
10. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? *BioDrugs.* 2024 Jan;38(1):61-71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1. Epub 2023 Nov 21.
11. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876. Epub 2021 Aug 3.
12. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al; CREDO2 Group. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Aug 25;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302.
13. Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S и др. Комбинация олокизумаба с метотрексатом: безопасность и эффективность за 106 недель терапии. Современная ревматология. 2024;18(6):21-35. [Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, et al. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(6):21-35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-6-21-35
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
15. Smolen, Josef S, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10.
16. Van der Heijde D. Structural damage in rheumatoid arthritis as visualized through radiographs. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 2 (Suppl 2):S29-33. doi: 10.1186/ar550. Epub 2002 Mar 27.
17. Каратеев ДЕ, Степанова ЕА, Лучихина ЕЛ. Методические рекомендации по рентгенологическим методам исследования при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(18):12-25. [Karateev DE, Stepanova EA, Luchikhina EL. Practical Guidelines for Radiological Investigation Methods in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022;18(18):12-25. (In Russ.)].
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита. 2021. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. 2021]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_219. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013 May 4;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 20. Su QY, Luo J, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of current therapies for difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Transl Med.* 2024 Aug 28;22(1):795. doi: 10.1186/s12967-024-05569-x.
21. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol.* 2019 Mar;29(2):258-267. doi: 10.1080/14397595.2018.1546357. Epub 2019 Jan 3.
22. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153.
23. Моисеев СВ, Новиков ПИ, Чеботарева НВ и др. Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(2):67-74. [Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2021;30(2):67-74. (In Russ.)].
24. Kretsos K, Golor G, Jullion A, et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014 Sep;3(5):388-95. doi: 10.1002/cpdd.121. Epub 2014 May 26.
25. Yip RML, Yim CW. Role of Interleukin 6 Inhibitors in the Management of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2021 Dec 1;27(8):e516-e524. doi: 10.1097/RHU.0000000000001293.
26. Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open.* 2019 Aug 1;5(2):e000887. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000887.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.11.2024/11.01.2025/16.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке группы компаний Р-Фарм. Конфликт интересов отсутствует. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by R-Pharm Group. There is no conflict of interest. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Патрикеева И.М. <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>

Лушпаева Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-4616-1259>

Кнауб Н.В. <https://orcid.org/0009-0004-0957-7524>

Устинова Е.А. <https://orcid.org/0009-0005-7565-3035>

Беликов О.А. <https://orcid.org/0009-0001-0063-157X>

Долгих М.Б. <https://orcid.org/0009-0006-0103-9566>

Мальшева Т.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-0947-0928>

Психологические особенности пациентов с ревматоидным артритом, имеющих выраженные тревожно-депрессивные переживания

Абросимов И.Н.¹, Ялтонский В.М.², Лисицына Т.А.³, Абрамкин А.А.³,
Ламчева Е.И.², Тимашков А.Ю.⁴, Ли́ла А.М.^{3,5}

¹НОЧУ ВО «Московский институт психоанализа», Москва; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва; ⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 121170, Москва, Кутузовский просп., 34, стр. 14; ²Россия, 127006, Москва, Долгоруковская ул., 4;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 101000, Москва, Кривоколенный пер., 3;

⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Негативное влияние хронической болезни на психологическое благополучие и адаптацию пациентов с ревматоидным артритом (РА) остается распространенной проблемой, несмотря на достижения в их комплексном лечении и реабилитации. В связи с этим актуальным является изучение психологических факторов, обуславливающих уровень тревожно-депрессивных переживаний у пациентов с РА.

Цель исследования – анализ восприятия болезни, осознанности и самосострадания как психологических особенностей пациентов с РА и выраженными тревожно-депрессивными переживаниями.

Материал и методы. Обследовано 180 пациентов (149 женщин и 31 мужчина) с достоверным диагнозом РА, средний возраст которых составлял $43,41 \pm 11,18$ года, средняя длительность болезни – $10,03 \pm 8,98$ года. С помощью пакета психодиагностических методик были оценены уровень тревоги и депрессии, особенности восприятия болезни, развития навыков осознанности и компонентов самосострадания.

Результаты и обсуждение. На основании данных исследования выделено две группы пациентов: с клинически значимыми тревожно-депрессивными проявлениями и без таковых. Восприятие болезни у пациентов с выраженными тревожно-депрессивными проявлениями отличалось ожиданием угрозы от болезни, эмоциональной озабоченностью и снижением чувства собственного контроля над ней. Также в данной группе были снижены общие и структурные показатели осознанности и самосострадания.

Заключение. Специфику восприятия болезни, снижение навыков осознанности и самосострадания можно рассматривать в качестве психологических особенностей пациентов с РА, имеющих выраженные тревожно-депрессивные переживания. Проведенное исследование позволило получить новые, более дифференцированные представления о мишенях психодиагностической и психологической коррекции при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тревога; депрессия; саморегуляция; восприятие болезни; осознанность; самосострадание.

Контакты: Илья Николаевич Абросимов; i.abrosimov@bk.ru

Для ссылки: Абросимов ИН, Ялтонский ВМ, Лисицына ТА, Абрамкин АА, Ламчева ЕИ, Тимашков АЮ, Ли́ла АМ. Психологические особенности пациентов с ревматоидным артритом, имеющих выраженные тревожно-депрессивные переживания. 2025;19(1): 64–71. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-64-71

Psychological characteristics of patients with rheumatoid arthritis with severe anxiety and depression

*Abrosimov I.N.¹, Yaltonsky V.M.², Lisitsyna T.A.³, Abramkin A.A.³, Lamcheva E.I.²,
Timashkov A.Yu.⁴, Lila A.M.^{3,5}*

¹Moscow Institute of Psychoanalysis, Moscow; ²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁴National Research University «Higher School of Economics», Moscow; ⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34, Kutuzovskiy Prospect, Build. 14, Moscow 121170, Russia; ²4, Dolgorukovskaya Street, Moscow 127006, Russia; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴3, Krivokolenniy Allay, Moscow 101000, Russia; ⁵2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The negative impact of chronic disease on the psychological well-being and adaptation of patients with rheumatoid arthritis (RA) remains a common problem despite advances in its comprehensive treatment and rehabilitation. In this context, it is important to investigate the psychological factors that determine the extent of anxiety and depression in patients with RA.

Objective: to analyze the perception of the disease, mindfulness and self-compassion as psychological characteristics of patients with RA and marked anxiety-depressive manifestations.

Material and methods. A total of 180 patients (149 women and 31 men) with a confirmed diagnosis of RA were examined. Their mean age was 43.41 ± 11.18 years, and the mean duration of the disease was 10.03 ± 8.98 years. A package of psychodiagnostic methods was used to assess the level of anxiety and depression, characteristics of the disease perception, development of mindfulness skills, and components of self-compassion.

Results and discussion. Based on the study data, two patient groups were identified: patients with clinically significant anxiety and depressive manifestations and patients without them. The perception of the disease in patients with marked anxiety-depressive manifestations was characterized by the expectation of a threat from the disease, emotional apprehension and a decrease in the sense of personal control over the disease. In addition, in this group general and structural indicators of awareness and self-compassion were reduced.

Conclusion. The specificity of disease perception, diminished awareness and capacity for self-compassion can be considered as psychological characteristics of patients with RA who have marked anxiety and depressive manifestations. The study allowed us to gain new, more differentiated ideas about the goals of psychodiagnosics and psychological correction in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; anxiety; depression; self-regulation; disease perception; awareness; self-compassion.

Contact: Ilya Nikolaevich Abrosimov; i.abrosimov@bk.ru

For reference: Abrosimov IN, Yaltonsky VM, Lisitsyna TA, Abramkin AA, Lamcheva EI, Timashkov AYu, Lila AM. Psychological characteristics of patients with rheumatoid arthritis with severe anxiety and depression. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):64–71. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-64-71

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неясной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным повреждением хрящевой ткани и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

Причинам развития РА посвящено множество эмпирических исследований и метаанализов, результаты которых указывают на многофакторность его патогенеза.

РА — распространенное заболевание. Согласно эпидемиологическим данным, в 2019 г. во всем мире РА страдали 18 млн человек, из них около 70% составляли женщины и 55% — люди старше 55 лет [2]. Уже на ранних стадиях развития (в первые 3–5 лет) РА приводит к потере трудоспособности и снижению качества жизни. Также установлено негативное влияние РА на продолжительность жизни [3].

Тяжелое бремя болезни отражается на образе жизни пациентов. Причиной этого является прогрессирующий, плохо прогнозируемый характер течения РА [4]. Такие пациенты часто не видят позитивных сценариев своего будущего, не могут строить отдаленные планы, так как с течением времени двигательные ограничения нарастают. Среди доминирующих психологических жалоб на первое место выступает страх зависимости от других людей и невозможности самообслуживания [5]. Постоянное присутствие этих страхов и ограничений приводит к изменениям в самоидентичности, характеризующимся интенсивными тревожными и депрессивными переживаниями [6].

В свою очередь, расстройства тревожно-депрессивного спектра ухудшают качество жизни пациентов с РА. При наличии подобных расстройств отмечаются более выраженное восприятие боли и прогрессирование заболевания, хроническое состояние усталости, нарушения сна и сниженное настроение [7]. Симптомы тревоги и депрессии влияют на формирование низкой приверженности противовоспалительному лечению, которая негативно влияет на дальнейшее развитие заболевания [8].

Из-за недостаточного внимания, уделяемого данной проблеме в процессе терапии, положение пациентов является неустойчивым, что затрудняет выздоровление [9]. Еще одно сопутствующее неблагоприятное последствие депрессии при РА — рост суицидального риска, указывающий на необходимость расширения репертуара совладающего с болезнью поведения [10]. В целом расстройства тревожно-депрессивного спектра негативно воздействуют на течение РА и повышают риск развития осложнений. Особую актуальность приобретает разработка комплексного подхода к лечению РА, включающего медикаментозную терапию и психологические вмешательства, направленные на помощь пациенту в борьбе с заболеванием [11].

Помимо объективных факторов тяжести течения болезни, важную роль при РА играют психологические особенности пациента, в первую очередь те, которые обуславливают саморегуляцию и адаптацию. В данном исследовании субъективное восприятие болезни, а также навыки осознанности и самосострадания рассматриваются в качестве психологических черт, определяющих эмоциональное реагирование в условиях хронического соматического заболевания.

Под *осознанностью* мы понимаем произвольный навык направлять и удерживать внимание на актуальном содержании психики, который позволяет более адекватно, более объективно воспринимать реальность, находить более совершенные решения, способствующие адаптации и ощущению большего контроля над жизнью [5]. Практики развития осознанности положительно влияют на настроение, тревожность и устойчивость, а также на когнитивное, эмоциональное и социальное функционирование пациентов — показатели, составляющие основу формирования личностного ресурса при адаптации в условиях хронической болезни. Осознанность дает возможность пациенту дистанцироваться от негативных переживаний о прошлом и будущем, контроль над которыми в условиях болезни снижается [12].

Один из психологических феноменов, базирующихся на конструкте осознанности, который приобретает большое

Таблица 1. Показатели восприятия болезни по Brief IPQ в группах пациентов с различной выраженностью тревожно-депрессивных проявлений (M±SD)

Table 1. Indicators of disease perception according to the Brief Illness Perception Questionnaire (Brief IPQ) in patient groups with varying degrees of severity of anxiety-depressive manifestations (M±SD)

Показатель	1-я группа – HADS <11 (n=60)	2-я группа – HADS ≥11 (n=120)	p
Последствия болезни	6,11±2,29	6,89±1,93	0,041
Течение болезни	8,41±2,43	8,60±2,22	>0,05
Личный контроль	6,41±2,03	5,03±2,37	0,001
Контроль лечения	6,88±2,30	5,31±2,48	0,001
Идентификация болезни	5,85±2,18	6,87±2,13	0,005
Обеспокоенность болезнью	6,41±2,49	7,53±2,54	0,003
Понятность болезни	7,31±2,38	6,32±2,55	0,012
Эмоциональные реакции на болезнь	6,00±2,73	7,17±2,27	0,008
Угроза болезни	42,18±10,63	50,41±10,40	0,001

практическое значение в ситуации болезни, – самосострадание. *Самосострадание* – сопереживание самому себе, желание поддержать себя в трудных ситуациях и помочь избавиться от страданий [13]. В широком контексте психологического сопровождения лечебного процесса хронических соматических заболеваний осознанность и самосострадание можно рассматривать в качестве ресурсов и механизмов саморегуляции личности.

Цель исследования – анализ психологических особенностей пациентов с РА, имеющих выраженные тревожно-депрессивные переживания.

Задачами исследования были: 1) выделение групп пациентов с различным уровнем выраженности тревожно-депрессивной симптоматики; 2) сравнительное исследование восприятия болезни, осознанности и самосострадания в выделенных группах; 3) установление корреляции между изучаемыми параметрами.

Материал и методы. Исследование проводилось в гибридном формате: очно, в ходе психологического обследования; с применением дистанционных онлайн-технологий на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), а также при участии Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда». Работа выполнена в рамках действующего меж-институтского договора о научно-практическом сотрудничестве и была одобрена локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой как фрагмент фундаментального научного исследования (Reg. №1021051503137-7 РК 122040400051-3). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследовано 180 пациентов (149 женщин и 31 мужчина) с РА, средний возраст которых составлял 43,41±11,18 года, средняя длительность болезни – 10,03±8,98 года.

Критерии включения в исследование: достоверный диагноз РА, соответствовавший классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [14]; длительность заболевания не менее 2 лет.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет.

Применялся пакет психодиагностических методик: 1) госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS [15]); 2) краткий опросник восприятия болезни (Brief Illness Perception Questionnaire, Brief IPQ) [16]; 3) пятифакторный опросник осознанности (Five Facet Mindfulness Questionnaire, FFMQ) [17]; 4) шкала «Сочувствие себе» (Self-Compassion Scale, SCS) [18].

Формирование групп сравнения. Начальным этапом исследования была первичная оценка выраженности тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с РА. На основании полученных данных были сформированы две группы пациентов: 1-я группа – пациенты с РА без клинически значимых тревожно-депрессивных проявлений (n=60); 2-я группа – пациенты с РА, имеющие клинически значимые показатели тревожной, депрессивной или сочетанной тревожно-депрессивной симптоматики (n=120) и набравшие ≥11 баллов по шкалам тревоги и/или депрессии по HADS. Эти группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности болезни.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета SPSS Statistics (Vers. 23). Результаты представлены в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, а SD – среднеквадратическое отклонение среднего арифметического. При сравнении средних значений в группах использовали дисперсионный анализ на основе t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Корреляционный анализ проводился с применением критерия Пирсона.

Результаты. Сравнение *структуры восприятия болезни* с помощью Brief IPQ в двух группах показало, что пациенты с клинически выраженными тревожно-депрессивными проявлениями статистически значимо отличаются восприятием последствий РА как более тяжелых. Они также хуже контролируют и понимают свою болезнь, но более обеспокоены ее проявлениями, лучше их идентифицируют и в целом воспринимают РА как угрозу для жизни и благополучия (табл. 1).

Указанные особенности восприятия болезни могут быть рассмотрены в качестве психологических показателей, связанных с тревожно-депрессивным реагированием пациентов с РА, и служить мишенями для психологической коррекции.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Показатели осознанности по FFMQ в группах пациентов с различной выраженностью тревожно-депрессивных проявлений (M±SD)
Table 2. Indicators of mindfulness according to Five Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ) in patient groups with different severity of anxiety-depressive manifestations (M±SD)

Показатель	1-я группа – HADS <11 (n=60)	2-я группа – HADS ≥11 (n=120)	p
Наблюдение	27,26±5,47	28,04±5,82	>0,05
Описание	30,36±6,40	27,62±6,64	0,015
Осознанная активность	23,03±5,11	21,04±5,75	0,049
Безоценочное отношение	28,06±6,17	23,87±6,51	0,001
Нереагирование	18,70±3,76	16,13±3,74	0,001
Общая осознанность	100,16±14,56	88,68±15,87	0,001

Таблица 3. Показатели самосострадания по SCS в группах пациентов с различной выраженностью тревожно-депрессивных проявлений (M±SD)
Table 3. Indicators of self-compassion according to Self-Compassion Scale (SCS) in patient groups with different severity of anxiety-depressive manifestations (M±SD)

Показатель	1-я группа – HADS <11 (n=60)	2-я группа – HADS ≥11 (n=120)	p
Доброта к себе	3,42±0,92	2,94±0,77	0,001
Самокритика	2,41±0,85	2,99±0,84	0,001
Сообщность с другими	3,27±0,93	2,99±0,83	0,022
Самоизоляция	2,48±1,05	3,36±0,96	0,001
Осознанность	3,28±0,78	2,97±0,68	0,002
Чрезмерная идентификация с переживаниями	2,87±0,96	3,69±0,83	0,001

Примечательно, что статистически значимые различия по шкале «Течение болезни» отсутствовали, также по этой шкале отмечались максимальные значения в обеих группах. Это говорит о том, что все пациенты с РА осознают хронический характер течения болезни, но это не определяет выраженность у них тревожно-депрессивной симптоматики.

Далее в двух группах были рассмотрены *структурные особенности осознанности* (с использованием FFMQ) и *самосострадания* (с помощью SCS). Указанные психологические конструкты в данном исследовании выступают в качестве личностных копинг-ресурсов пациентов. Они не направлены на непосредственное решение актуальной проблемы, а запускают и поддерживают процессы эмоциональной и психологической саморегуляции личности в условиях хронического соматического заболевания (табл. 2, 3).

Показатели всех компонентов пятифакторной структуры осознанности (кроме параметра «Наблюдение») оказались хуже в группе пациентов с клинически выраженными тревожно-депрессивными проявлениями. Это значит, что пациенты данной группы чаще действуют автоматически и присваивают себе и событиям оценочные «ярлыки», при этом они хуже могут описать свое реальное состояние и им трудно не реагировать на внутренние импульсы и призывы. Эти особенности обуславливают «захваченность» пациента интенсивными эмоциональными переживаниями и препятствуют попыткам выйти из стрессового состояния. Позитивным является то, что компоненты осознанности являются тренируемыми навыками в ходе психокоррекционной работы. Полученные результаты можно рассмат-

ривать в качестве мишеней для психологической помощи пациентам с РА.

Изучение *показателей самосострадания* в двух группах выявило, что пациенты с выраженной тревожно-депрессивной симптоматикой имели статистически значимо более низкий уровень сочувственного отношения к себе, общности с другими людьми и осознанности своих эмоций. При этом для пациентов данной группы также были более характерны самокритика, уход от контакта в виде самоизоляции и чрезмерная идентификация («захваченность») с переживаниями (см. табл. 3). Данные особенности также снижают возможности эмоциональной саморегуляции, поэтому их можно рассматривать в качестве мишеней психокоррекционной работы с целью повышения психологической адаптации личности в условиях хронического соматического заболевания.

Результаты *корреляционного анализа* (табл. 4) подтверждают данные, полученные ранее при сравнительном анализе двух групп. Было установлено, что тревога у пациентов с РА ассоциирована с восприятием угрозы от болезни, чрезмерной идентификацией с эмоциональным реагированием на нее, самокритикой и самоизоляцией. С низкими показателями тревоги коррелируют развитая общая осознанность в целом и безоценочное отношение к имеющемуся опыту в частности. Депрессия у таких пациентов также ассоциирована с восприятием болезни как угрозы, самоизоляцией и сверхидентификацией с чувствами. Однако депрессивные переживания у них отрицательно связаны с восприятием возможности контроля РА с помощью лечения.

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа
Table 4. Results of the correlation analysis

Показатель	Тревога	Депрессия
Восприятие контроля лечения		$r=-0,341$ $p=0,001$
Эмоциональное реагирование на болезнь	$r=0,359$ $p=0,001$	
Восприятие угрозы болезни	$r=0,401$ $p=0,001$	$r=0,334$ $p=0,001$
Безоценочное отношение к опыту	$r=-0,422$ $p=0,001$	
Общая осознанность	$r=-0,479$ $p=0,001$	
Самокритика	$r=0,412$ $p=0,001$	
Самоизоляция	$r=0,515$ $p=0,001$	$r=0,328$ $p=0,001$
Чрезмерная идентификация с переживаниями	$r=0,535$ $p=0,001$	$r=0,329$ $p=0,001$

навыков осознанности может стать инструментом психологической помощи пациентам с хроническими заболеваниями, что согласуется с данными литературы. Автор концепции осознанности (mindfulness – майндфулнесс) Дж. Кабат-Зинн [22] указывает, что в условиях болезни часто возникают ощущения и обстоятельства, с которыми человек не хотел бы сталкиваться. Сопротивление их принятию будет означать, что он будет пытаться изменить те или иные обстоятельства, встречая на пути только еще большие трудности. При хронической болезни страдания и боль следует впустить в свою жизнь в том обличье, в котором они приходят, принять их такими, какие они есть, только тогда процесс борьбы пойдет эффективно. Сопротивление им может стать источником дополнительного дистресса, поскольку это сопротивление не сможет их устранить [23].

В таком понимании феномен осознанности важно дифференцировать с

феноменом алекситимии – неспособностью распознавать и транслировать свои эмоциональные переживания и телесные ощущения. Алекситимия является фактором снижения эмоциональной и интрацептивной «ясности» в опыте индивида [24]. Алекситимия широко распространена у пациентов ревматологического профиля. Она рассматривается, с одной стороны, как психосоматический предиктор развития ревматических болезней, а с другой – как негативное следствие неудачной адаптации и психотравматизации в условиях болезни [25, 26]. В отличие от алекситимии, которая блокирует восприятие эмоций и телесных ощущений, осознанность способствует принятию своих чувств, переживаний и ощущений, помогает направлять внимание к ним, конструктивно их выражать и регулировать. Однако осознанность можно лишь частично противопоставить алекситимии: поскольку это понятие шире, то оно предполагает способность отстраниться от негативных эмоций, связанных с прошлым и будущим, которые неизбежно возникают в условиях хронической болезни [23]. Низкая осознанность в свете полученных нами данных не становится одной из форм алекситимии и проявляется в виде «захваченности» пациентов своими переживаниями, невозможности не отождествлять себя с ними.

Анализ установленных связей подтверждает важность учета субъективного восприятия болезни, а также навыков осознанности и самосотрадания как ключевых мишеней психологического сопровождения пациентов с РА и повышения их психологической адаптации в условиях болезни. В группе пациентов с выраженными тревожно-депрессивными переживаниями формирующиеся когнитивные представления о болезни являются несогласованными и не способствуют саморегуляции личности.

Обсуждение. По данным нашего исследования, у пациентов с клинически выраженными тревожно-депрессивными проявлениями в структуре восприятия болезни преобладали оценка РА как выраженной угрозы и идентификация его проявлений, что согласуется с результатами других работ [19]. Так, Т.А. Лисицына и соавт. [20] показали, что у пациентов с РА наличие выраженных симптомов депрессии способствует более острому восприятию боли, а это, в свою очередь, повышает функциональную недостаточность и ухудшает качество жизни.

Описанные нами особенности восприятия болезни у пациентов 2-й группы также могут быть рассмотрены в рамках модели саморегуляции Г. Левентала. Согласно этой модели, у пациентов с хроническими заболеваниями формируются когнитивные представления об угрозе болезни, связанные с соматическими ощущениями и симптомами. Эти представления о болезни, в свою очередь, запускают параллельные копинг-процессы, одновременно направленные на снижение беспокойства о своем здоровье и проявленные вовне в виде стратегий здоровьесберегающего поведения. В группе пациентов с выраженными тревожно-депрессивными переживаниями формирующиеся когнитивные представления о болезни являются несогласованными и не способствуют саморегуляции личности [21].

В настоящей работе выявлено снижение показателей осознанности в группе пациентов с выраженными тревожно-депрессивными переживаниями, при этом тренировка

навыков осознанности может стать инструментом психологической помощи пациентам с хроническими заболеваниями, что согласуется с данными литературы. Автор концепции осознанности (mindfulness – майндфулнесс) Дж. Кабат-Зинн [22] указывает, что в условиях болезни часто возникают ощущения и обстоятельства, с которыми человек не хотел бы сталкиваться. Сопротивление их принятию будет означать, что он будет пытаться изменить те или иные обстоятельства, встречая на пути только еще большие трудности. При хронической болезни страдания и боль следует впустить в свою жизнь в том обличье, в котором они приходят, принять их такими, какие они есть, только тогда процесс борьбы пойдет эффективно. Сопротивление им может стать источником дополнительного дистресса, поскольку это сопротивление не сможет их устранить [23].

В таком понимании феномен осознанности важно дифференцировать с феноменом алекситимии – неспособностью распознавать и транслировать свои эмоциональные переживания и телесные ощущения. Алекситимия является фактором снижения эмоциональной и интрацептивной «ясности» в опыте индивида [24]. Алекситимия широко распространена у пациентов ревматологического профиля. Она рассматривается, с одной стороны, как психосоматический предиктор развития ревматических болезней, а с другой – как негативное следствие неудачной адаптации и психотравматизации в условиях болезни [25, 26]. В отличие от алекситимии, которая блокирует восприятие эмоций и телесных ощущений, осознанность способствует принятию своих чувств, переживаний и ощущений, помогает направлять внимание к ним, конструктивно их выражать и регулировать. Однако осознанность можно лишь частично противопоставить алекситимии: поскольку это понятие шире, то оно предполагает способность отстраниться от негативных эмоций, связанных с прошлым и будущим, которые неизбежно возникают в условиях хронической болезни [23]. Низкая осознанность в свете полученных нами данных не становится одной из форм алекситимии и проявляется в виде «захваченности» пациентов своими переживаниями, невозможности не отождествлять себя с ними.

Также стоит развести понятия «осознанность» и «саморефлексия». Если рефлексия своего опыта является когнитивным процессом анализа, категоризации и формирования причинно-следственных связей, то осознанность выступает в качестве дорефлексивной восприимчивости, при которой человек уделяет внимание настоящему, а не беспокоится о будущем или размышляет о прошлом. Культивирование осознанности помогает пациенту преодолеть дезадаптивные когнитивно-поведенческие паттерны реагирования в условиях хронического соматического заболевания [27].

Дж. Кабат-Зинн [28] отмечает, что подход, основанный на осознанности, зарекомендовал себя как действенный и обладающий научно доказанной эффективностью при психологическом сопровождении пациентов с РА. В последние

десятилетия делается акцент не только на медикаментозном лечении пациентов с РА, но и на применении практик осознанности для положительной динамики качества жизни. Так, Е.А. Ногге и соавт. [29] разработали четко описанный, структурированный метод повышения осознанности, направленный на работу с пациентами с хронической болью, состоящий из обучения медитативным и релаксационным техникам. Эти техники позволяют пациенту снизить показатели тревоги, научиться относиться к себе с большей заботой и быстрее адаптироваться к непредвиденным обстоятельствам. Программа имеет краткосрочный (8 нед), но активный характер, нацелена на развитие саморегуляции и самодостаточности. С. Reangsing и соавт. [30] и В. Zhou и соавт. [31] при лечении депрессии использовали программу снижения стресса на базе осознанности и получили положительные результаты: значительное уменьшение депрессивной симптоматики наблюдалось в среднем уже через 5 из 8 нед.

В работах, посвященных данной теме, отмечается, что развитие навыков осознанности не исключает от объективного заболевания, но снижает связанный с ним субъективный дискомфорт. Было выявлено, что применение в рамках лечебного процесса техник, основанных на осознанности, способствовало облегчению восприятия утренней скованности, уменьшению беспокойности, связанной с болью и неприятными ощущениями в суставах. Однако на объективные параметры заболевания (например, припухшие суставы) воздействие было незначительным [32]. Данные, полученные нами при исследовании осознанности в сравниваемых группах, дополняют эту картину: пациенты с выраженной тревогой и депрессией отличались сниженными показателями осознанности.

У пациентов с выраженными тревожно-депрессивными переживаниями в структуре самосострадания наблюдаются снижение показателей доброты к себе, общности с другими и осознанности, а также повышение самокритики, самоизоляции и чрезмерной идентификации с переживаниями, что отражает описанный ранее в литературе паттерн реагирования человека в условиях стресса. К. Нефф и К. Гермер [13] описывают самосострадание как способность поддоброму и без осуждения относиться к себе в ситуации неудач, понимая их общечеловеческую природу и не изолируя себя от них, внимательно исследуя свои чувства, но не идентифицируясь (отождествляясь) с ними чрезмерно. Однако в стрессовых ситуациях мы чаще автоматически прибегаем к самокритике и самообвинению, чтобы достичь лучших результатов.

Исследования, посвященные клиническим аспектам самосострадания, указывают на положительное влияние данного психологического конструкта — показатели депрессивной и тревожной симптоматики снижаются вместе с ростом уровня доброты к себе. А. MacBeth и А. Gumley [33]

связывают это с тем, что при развитии способности сострадать себе у человека снижается самокритика, которая является важной составляющей повышенной тревоги и депрессивных состояний. При изучении группы пациентов с хроническими заболеваниями J. Pinto-Gouveia и соавт. [34] обнаружили связь между низкими показателями самосострадания и высоким уровнем депрессии. Также с высокими показателями депрессии был связан высокий счет самокритики. По мнению К.А. Edwards и соавт. [35], пациентам с хронической болью важно повышать уровень доброты к себе для наиболее успешной адаптации к болезни. Это способствует уменьшению депрессивного компонента, связанного с постоянной болью. Полученные нами результаты также указывают на недостаточный уровень самосострадания в группе пациентов с выраженной тревогой и депрессией.

Анализ корреляционных связей позволил установить, что особенностями сочетанного тревожно-депрессивного реагирования у пациентов с РА являются: уверенность в том, что болезнь несет в себе непреодолимую и неопределенную угрозу для жизни и благополучия; тенденция к уходу от контакта с близкими и значимыми людьми, желание скрыть свои чувства и переживания из-за страха быть непонятым или неприятным; невозможность регулировать эмоции, «захваченность» ими в момент их появления.

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с РА часто (в 67% случаев) наблюдаются клинически значимые тревожно-депрессивные переживания, которые могут быть обусловлены, в частности бременем болезни и ее негативным влиянием на качество жизни в различных сферах. Данная проблема должна учитываться при разработке психокоррекционных и реабилитационных программ для таких пациентов. Также были выявлены специфические особенности психологических показателей у пациентов с выраженной тревожно-депрессивной симптоматикой.

Специфика субъективного восприятия болезни является отличительной психологической чертой пациентов с РА, имеющих повышенный уровень тревоги и депрессии. Эти пациенты воспринимают РА как плохо понимаемую угрозу жизни и благополучию с тяжелыми последствиями и недостаточной контролируемостью.

Перспективными представляются разработки в области повышения ресурсов саморегуляции и адаптации, в том числе навыков осознанности и самосострадания, у пациентов ревматологического профиля. Настоящее исследование показало, что недостаточное развитие данных психологических конструктов характерно для пациентов с выраженными тревожно-депрессивными переживаниями. Развитие осознанности и самосострадания, а также согласованного восприятия болезни может снижать интенсивность тревоги и депрессии при с РА, что, в свою очередь, будет благоприятно отражаться на адаптации и качестве жизни в условиях болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чичасова НВ. Ревматоидный артрит: проблемы лечения на современном этапе. Современная ревматология. 2018; 12(4):65-70.
[Chichasova NV. Rheumatoid arthritis: problems of treatment at the present stage. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12(4):65-70.]

2. Лила АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. Современная ревматология. 2020; 14(2):7-13.
[Lila AM, Olyunin YuA, Gordeev AV. Assessment of the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(2):7-13.]

3. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Влияние успешной психологической адаптации на статус пациентов с ревматоидным артритом: современные тенденции. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(2):7-13. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13.

- фармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность функциональных ограничений у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):616-621. [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, et al. Successful psychopharmacotherapy of anxiety and depressive disorders improve functional limitations in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevicheskii arkhiv*. 2022;94(5):616-621. (In Russ.)].
4. Абросимов ИН, Ялтонский ВМ, Сирота НА и др. Иммуновоспалительные ревматические заболевания: роль восприятия болезни и совладания с ней в психологической адаптации пациента. *Современная ревматология*. 2022;16(6):20-25. [Abrosimov IN, Yaltonsky VM, Sirota NA, et al. Immunoinflammatory rheumatic diseases: the role of the perception of the disease and coping with it in the psychological adaptation of the patient. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):20-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-20-25.
5. Сирота НА, Ялтонский ВМ, Абросимов ИН и др. Клиническая психология лечебного процесса. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 400 с. [Sirota NA, Yaltonsky VM, Abrosimov IN, et al. Clinical psychology of the treatment process. Moscow: GEOTAR-media; 2023. 400 p.].
6. Абдрахманова АИ, Зарипова ФА, Амиров НБ. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при ревматических заболеваниях. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(1):61-65. [Abdrakhmanova AI, Zaripova FA, Amirov NB. Anxiety-depressive disorders in rheumatic diseases. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2020;13(1):61-65. (In Russ.)].
7. Euesden J, Matcham F, Hotopf M et al. The relationship between mental health, disease severity, and genetic risk for depression in early rheumatoid arthritis. *Psychosom Med*. 2017 Jul/Aug;79(6):638-645. doi: 10.1097/PSY.0000000000000462.
8. Matcham F, Norton S, Scott DL, et al. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):268-78. doi: 10.1093/rheumatology/kev306. Epub 2015 Sep 8.
9. Абрамкин АА. Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54 (3):339-345. [Abramkin AA. Impact of comorbid mental disorders on the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(3):339-345. (In Russ.)].
10. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Jun;32(6):1013-9.
11. Башкова ИБ, Цыганова ЮВ, Воробьева ТИ. Распространенность расстройств тревожно-депрессивного спектра при ревматоидном артрите в Чувашской Республике: особенности клиники и фармакотерапии. *Acta Medica Eurasica*. 2018;(3):1-8. [Bashkova IB, Tsyganova YuV, Vorob'eva TI. Prevalence of anxiodepressive disorders in rheumatoid arthritis in the chuvash republic: specifics of clinical picture and pharmacotherapy. *Acta Medica Eurasica*. 2018;(3):1-8. (In Russ.)].
12. Chadi N, Kaufman M, Weisbaum E, et al. In-Person Versus eHealth Mindfulness-based intervention for adolescents with chronic illness: protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2017 Nov 27;6(11):e241. doi: 10.2196/resprot.7700.
13. Нефф К, Гермер К. Как пережить трудные минуты жизни. Целительное сочувствие к себе. Санкт-Петербург: Питер; 2021. 256 с. [Neff K, Germer K. How to survive difficult moments in life. Healing self-compassion. Saint-Petersburg: Piter; 2021. 256 p.].
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
15. Морозова МА, Потанин СС, Бенишвили АГ и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина*. 2023;26(4):7-14. [Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Profilakticheskaya meditsina*. 2023;26(4):7-14. (In Russ.)].
16. Ялтонский ВМ, Ялтонская АВ, Сирота НА, Московченко ДВ. Психометрические характеристики русскоязычной версии краткого опросника восприятия болезни. *Психологические исследования*. 2017;10(51):1. [Yaltonskii VM, Yaltonskaya AV, Sirota NA, Moskovchenko DV. Psychometric characteristics of the Russian version of the Brief Illness Perception Questionnaire. *Psikhologicheskii issledovaniya*. 2017;10(51):1. (In Russ.)].
17. Юмартова НМ, Гришина НВ. Осознанность (Mindfulness). Психологические характеристики и инструменты измерения. *Научные исследования выпускников факультета психологии СПбГУ*. 2013;(1):267-273. [Yumartova NM, Grishina NV. Mindfulness. Psychological characteristics and measurement tools. *Nauchnye issledovaniya vypusnikov fakul'teta psikhologii SPbGU*. 2013;(1):267-273. (In Russ.)].
18. Чистопольская КА, Осин ЕН, Ениколопов СН и др. Концепт «Сочувствие к себе»: российский адаптация опросника Кристин Нефф. *Культурно-историческая психология*. 2020;16(4):35-48. [Chistopol'skaya KA, Osin EN, Enikolopov SN, et al. The concept of self-compassion: a russian adaptation of the scale by Kristin Neff. *Kul'turno-istoricheskaya psikhologiya*. 2020;16(4):35-48. (In Russ.)].
19. Ялтонский ВМ, Сирота НА, Абросимов ИН, Седнев АЮ. Типы восприятия болезни пациентов с аденомами гипофиза. *Эндокринная хирургия*. 2023;17(4):116. [Yaltonskii VM, Sirota NA, Abrosimov IN, Sednev AYU. Types of perception of the disease in patients with pituitary adenomas. *Endokrinnaya khirurgiya*. 2023;17(4):116. (In Russ.)].
20. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Герасимов АН и др. Факторы, влияющие на восприятие боли при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина*. 2013;91(3):54-61. [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Gerasimov AN, et al. Perception of pain in rheumatoid arthritis: relation to inflammation, psychologic disorders, functional status, and quality of life. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;91(3):54-61. (In Russ.)].
21. Hagger M, Orbell S. The common sense model of illness self-regulation: A conceptual review and proposed extended model. *Health Psychol Rev*. 2022 Sep;16(3):347-377. doi: 10.1080/17437199.2021.1878050. Epub 2021 Feb 1.
22. Кабат-Зинн Дж. Куда бы ты ни шел — ты уже там. Осознанная медитация в повседневной жизни. Москва: Эксмо; 2019. 256 с. [Kabat-Zinn J. Wherever you go, you are already there. Mindfulness Meditation in Everyday Life. Moscow: Eksmo; 2023. 256 p.].
23. Абросимов ИН. Осознанность (майндфулнесс) и самосострадание в психологическом сопровождении пациентов с хроническими заболеваниями. В кн.: Сирота НА, редактор. *Клиническая психология лечебного процесса*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. С. 297-306. [Abrosimov IN. Mindfulness and self-compassion in psychological support of patients with chronic diseases. In: Sirota NA, editor. *Clinical psychology of the treatment process*. Moscow: GEOTAR-media; 2023. P. 297-306].
24. Preece DA, Mehta A, Petrova K, et al. Alexithymia and emotion regulation. *J Affect Disord*. 2023 Mar 1;324:232-238. doi: 10.1016/j.jad.2022.12.065. Epub 2022 Dec 23.
25. Vadacca M, Bruni R, Terminio N, et al. Alexithymia, mood states and pain experience in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1443-50. doi: 10.1007/s10067-014-2593-3. Epub 2014 Apr 11.
26. Margiotta DP, Vadacca M. Alexithymia in

systemic lupus erythematosus: a tight relation with mood states. *Rheumatology: Current Research*. 2016;6(2):192. doi:10.4172/2161-1149.1000192.

27. Лускова ЮС, Григорьев ПЕ. Методы развития осознанности (mindfulness) как ментального ресурса. В кн.: Журавлев АЛ, Холодная МА, Сабодос ПА, редакторы. Способности и ментальные ресурсы человека в мире глобальных перемен. Москва: Институт психологии РАН; 2020. С. 1701-1710.

[Luskova YuS, Grigor'ev PE. Mindfulness as a mental resource. In: Zhuravlev AL, Kholodnaya MA, Sabadosh PA, editors. Human abilities and mental resources in a world of global change. Moscow: Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences; 2020. P. 1701-1710.]

28. Kabat-Zinn J. Lessons from Medicine. *Mindfulness (N Y)*. 2020;11(7):1818-1822. doi: 10.1007/s12671-020-01369-8.

Epub 2020 Apr 30.

29. Hoge EA, Bui E, Mete M, et al. Mindfulness-based stress reduction vs escitalopram for the treatment of adults with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2023 Jan 1;80(1):13-21. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3679.

30. Reangsing C, Rittiwong T, Schneider JK. Effects of mindfulness meditation interventions on depression in older adults: A meta-analysis. *Aging Ment Health*. 2021 Jul;25(7):1181-1190. doi:10.1080/13607863.2020.1793901. Epub 2020 Jul 15.

31. Zhou B, Wang G, Hong Y, et al. Mindfulness interventions for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2020 May;39:101088. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101088. Epub 2020 Jan 11.

32. Slagter L, Demyttenaere K, Verschueren P, De Cock D. The effect of meditation, mindfulness, and yoga in patients with

rheumatoid arthritis. *J Pers Med*. 2022 Nov 15;12(11):1905. doi: 10.3390/jpm12111905.

33. MacBeth A, Gumley A. Exploring compassion: a meta-analysis of the association between self-compassion and psychopathology. *Clin Psychol Rev*. 2012 Aug;32(6):545-52. doi: 10.1016/j.cpr.2012.06.003. Epub 2012 Jun 23.

34. Pinto-Gouveia J, Duarte C, Matos M, Fraguas S. The protective role of self-compassion in relation to psychopathology symptoms and quality of life in chronic and in cancer patients. *Clin Psychol Psychother*. 2014 Jul-Aug;21(4):311-23. doi: 10.1002/cpp.1838. Epub 2013 Mar 25.

35. Edwards KA, Pielech M, Hickman J, et al. The relation of self-compassion to functioning among adults with chronic pain. *Eur J Pain*. 2019 Sep;23(8):1538-1547. doi: 10.1002/ejp.1429. Epub 2019 Jun 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.07.2024/14.10.2024/20.10.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Абросимов И.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1981-4170>

Ялтонский В.М. <https://orcid.org/0000-0003-3337-0123>

Лисицына Т.А. <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

Абрамкин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>

Ламчева Е.И. <https://orcid.org/0009-0009-0212-8693>

Тимашков А.Ю. <https://orcid.org/0009-0008-8183-7596>

Ли́ла А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Алгоритм мониторинга пациентов с аксиальным спондилоартритом в зависимости от активности заболевания

Дацина А.В., Эрдес Ш.Ф.

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

При аксиальном спондилоартрите (аксСпА) проводится активная терапия генно-инженерными биологическими препаратами, но со временем ее эффективность снижается, что приводит к развитию обострения, появлению сильной и хронической боли, прогрессированию структурных изменений и ухудшению качества жизни, а также к значительным экономическим потерям. Международное сообщество все чаще обращает внимание на проблему выявления труднолечимых пациентов (difficult-to-treat, D2T). В связи с этим возникла необходимость разработки стратегий и маркеров для их выявления и эффективного лечения. Авторы предлагают схему наблюдения, которая представляет собой инновационный подход к мониторингу пациентов с D2T аксСпА.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; генно-инженерные биологические препараты; труднолечимый пациент; схема наблюдения.

Контакты: Анастасия Валерьевна Дацина; adasina@yandex.ru

Для ссылки: Дацина АВ, Эрдес ШФ. Алгоритм мониторинга пациентов с аксиальным спондилоартритом в зависимости от активности заболевания. Современная ревматология. 2025;19(1):72–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-72-75

Algorithm for monitoring patients with axial spondyloarthritis depending on the activity of the disease

Datsina A.V., Erdes Sh.F.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Axial spondyloarthritis (axSpA) is actively treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs, but their efficacy decreases over time, leading to the development of exacerbation, the onset of severe and chronic pain, progression of structural changes and deterioration of quality of life, as well as significant economic losses. The international community is increasingly concerned about the problem of identifying difficult-to-treat (D2T) patients. In this context, it is necessary to develop strategies and markers for their identification and effective treatment. The authors propose a regimen of follow-up that represents an innovative approach to monitoring patients with D2T axSpA.

Keywords: axial spondylitis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; difficult-to-treat patients; follow-up regimen.

Contact: Anastasia Valerievna Datsina; adasina@yandex.ru

For reference: Datsina AV, Erdes ShF. Algorithm for monitoring patients with axial spondyloarthritis depending on the activity of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):72–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-72-75

В последние десятилетия, после начала применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), лечение воспалительных ревматических заболеваний кардинально изменилось [1].

Спондилоартриты (СпА) – гетерогенная группа иммуноопосредованных заболеваний, которые проявляются широким спектром клинических фенотипов, включая периферический артрит, аксиальные изменения, дактилит, энтезит, а также поражение кожи и ногтей (псориаз), глаз (увеит), кишечника (болезнь Крона, язвенный колит и субклинический колит) [2]. Кроме того, СпА нередко сопровождаются такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, метаболический

синдром, жировой гепатоз, сердечно-сосудистые заболевания и фибромиалгия [3].

СпА характеризуются общими клиническими и генетическими особенностями, а также сходными изменениями, выявляемыми при рентгенологическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Выделяют аксиальный и периферический СпА. В свою очередь, аксиальный спондилоартрит (аксСпА) подразделяют на нерентгенологический и рентгенологический, последний традиционно носит название «анкилозирующий спондилит» (АС) и является ключевой нозологией этой группы. В течение многих лет лечение этого заболевания сводилось к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), на фоне которого 40% улучшение по критериям Международного

общества по оценке спондилоартрита (Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS) достигалось лишь у 35% больных, а частичная ремиссия – у 16% [4]. И только внедрение в клиническую практику ГИБП, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), а затем ингибиторы интерлейкина 17 (иИЛ17) и ингибиторы Янус-киназ (иЯК), стало прорывом в терапии пациентов с активным аксСпА благодаря быстрому купированию большинства симптомов заболевания, нормализации острофазовых показателей и уменьшению выраженности других признаков воспаления суставов и позвоночника, а также внескелетных проявлений [5–7]. Данные рандомизированных контролируемых исследований показали, что через 24 нед после начала лечения в среднем у 30% больных аксСпА определялось неактивное заболевание по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Однако долгосрочные наблюдения продемонстрировали, что через 1 год после начала использования первого иФНО α это лечение продолжали около 80% больных, через 2 года – 60–70%, а через 5 лет – только каждый второй пациент [8]. Таким образом, несмотря на появление высокоэффективных методов терапии аксСпА, многие пациенты с течением времени перестают отвечать на лечение, что приводит к развитию обострения, появлению сильной и хронической боли, структурному прогрессированию и ухудшению качества жизни, а также к значительным экономическим потерям [6, 9, 10].

Сегодня при аксСпА, как и при многих других ревматических заболеваниях, рекомендуется тактика терапии «Лечение до достижения цели» (treat-to-target, T2T), цель которой заключается в достижении ремиссии или низкой активности заболевания. А. Molto и соавт. [11] для оценки практической эффективности T2T при СпА в проспективном контролируемом открытом исследовании, рассчитанном на 1 год, сравнили стратегию тщательного контроля (tight-control, TC)/T2T при аксСпА с традиционной терапией (ТТ). В исследование было включено 160 пациентов (по 80 в каждой группе), средний возраст которых составил $37,9 \pm 11,0$ лет, а длительность заболевания – $3,7 \pm 6,2$ года, 51,2% – мужчины. При включении индекс ASDAS равнялся в среднем $3,0 \pm 0,7$, а индекс здоровья ASAS-HI (ASAS Health Index) – $8,6 \pm 3,7$. Показатели качества жизни улучшились на $\geq 30\%$ у 47,3% пациентов в группе TC/T2T и у 36,1% пациентов в группе ТТ ($p > 0,05$). Нежелательные явления (НЯ) несколько чаще встречались в группе TC/T2T, но эти различия не достигали статистической значимости. Безопасность была одинаковой в обеих группах, хотя ГИБП значительно чаще назначались в группе TC/T2T и вызывали больше аллергических реакций в месте инъекции. Авторы сделали вывод, что эффективность использования стратегии T2T и ТТ различается незначительно [11]. Стало очевидным, что не у всех больных активные терапевтические мероприятия приводят к желаемым результатам.

В настоящее время во многих областях медицины все большее распространение получает термин «труднолечимое заболевание», или «труднолечимый пациент» (difficult-to-treat, D2T), который позволяет выделить особую группу больных, не достигающих цели терапии на фоне оптимальной тактики ведения [6, 12]. Критерии D2T были предложены рабочей группой EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) для ревматоидного артрита (РА) и подразумевают сохранение активности болезни на фоне применения

≥ 2 ГИБП или тсБПВП [13]. Но, помимо воспаления, есть и другие факторы, которые у многих пациентов являются причиной неэффективности лечения, обуславливая быстрое рентгенологическое прогрессирование или снижение качества жизни. К ним относятся, например, ноципластическая боль на фоне фибромиалгии, осложнения, связанные с иммунотерапией (например, НЯ и коморбидные инфекции), отсутствие комплаентности, ограниченный доступ к медицинскому обслуживанию, расхождения между результатами, сообщаемыми пациентами, и оценками специалистов [14]. Учитывая описанные выше сложности, крайне важно выявлять конкретные причины, препятствующие достижению ремиссии и четко разграничивать подгруппы больных РА.

Однако для аксСпА еще не сформулировано общепринятое определение D2T. В недавней публикации D. Wendling и соавт. [15] обсуждалась возможность экстраполяции определения D2T, используемого для РА, на больные аксСпА. В настоящее время в литературе накапливается все больше данных о таких пациентах [2, 6, 16–18] и ASAS работает над согласованными рекомендациями по D2T аксСпА [19].

Предварительные результаты показывают, что продолжительность лечения первым и вторым ГИБП обратно пропорциональна числу неудач лечения [2, 16] (см. таблицу). Ранее уже изучались клинические и лабораторные предикторы эффективности первого курса лечения иФНО α при АС [20, 21]. Показано, что чем ниже активность заболевания, тем хуже ответ на терапию. Интересно, что пациенты с необычно большим числом разных симптомов заболевания имели более низкий уровень ответа на лечение и меньшую длительность его удержания [22, 23]. Кроме того, на вероятность достижения ремиссии при аксСпА влияют и другие факторы, включая длительность заболевания, риск ошибочного диагноза, эффективность и продолжительность терапии. У пациентов молодого возраста с повторным переключением препаратов стратегия T2T нередко не достигает своей цели [24, 25]. В то же время установлено, что мужской пол и повышение уровня СРБ являются предикторами эффективности терапии [26, 27].

В связи с отсутствием эффективной системы мониторинга пациентов с аксСпА при использовании стратегии T2T мы рекомендуем рассмотреть *схему наблюдения за такими пациентами в зависимости от активности заболевания*. Активность определяется по индексу ASDAS. Пациентам с высокой активностью заболевания (ASDAS $\geq 2,1$) необходим осмотр ревматолога 1 раз в месяц с общим анализом крови и мочи, определением уровня креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и СРБ. Пациенты с умеренной активностью заболевания должны наблюдаться 1 раз в 6 мес для коррекции терапии с выполнением контрольных анализов 1 раз в 3 мес. При низкой активности заболевания или ремиссии лабораторное исследование проводят 1 раз в 6 мес. МРТ при высокой активности заболевания выполняют 1 раз в 3 мес и далее – 1 раз в 12 мес. Рентгенография таза необходима 1 раз в 2 года при отсутствии коксита. При использовании базисного противовоспалительного препарата (БПВП) через 12 нед после его назначения следует оценить эффективность лечения. В случае хорошего клинического ответа показана консультация ревматолога 1 раз в 3 мес и реже с контрольным исследованием крови (общий анализ с лейкоцитарной формулой, определение уровня креатинина АЛТ, АСТ, СРБ), в случае плохой переносимости лечения

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ / DIAGNOSTIC STRATEGIES

Характеристика пациентов с D2T аксСпА
Characteristics of patients with D2T axSpA

Источник	Количество пациентов	Факторы, связанные с развитием D2T аксСпА
Ш.Ф. Эрдес и соавт., 2023 [6]	D2T аксСпА выявлен у 30 (6,6%) из 458 больных, преимущественно у мужчин (66,6%), с высокой клинической активностью заболевания и неэффективностью как минимум 2 ГИБП	Дебют заболевания с реактивного артрита. Высокая лабораторная активность заболевания, особенно СОЭ ($p=0,002$), чаще выявлялись периферический артрит, коксит (69,2%), состояние после тотального эндопротезирования суставов
D. Di Giuseppe и соавт., 2022 [16]	В исследование включено 8398 пациентов, из них 6056 (63% мужчин, средний – возраст 42 года) назначен первый ГИБП/тсБПВП, доля пациентов, получавших ≥ 3 , ≥ 4 или ≥ 5 препаратов в течение 3 лет наблюдения, составила 8, 3 и 1% соответственно	Исходными характеристиками, связанными с множественным переключением (≥ 3 ГИБП/тсБПВП), были женский пол, меньшая продолжительность заболевания, более высокая общая оценка пациента, сопутствующие заболевания и наличие псориаза, но не увеита
C. Philippoteaux и соавт., 2024 [2]	В исследовании участвовали 311 пациентов с аксСпА, у 88 (28,3%) из которых выявлен D2T аксСпА	В группе D2T аксСпА по сравнению с группой контроля чаще встречались периферическое поражение (34,9 vs 21,4%; $p=0,015$), воспалительное заболевание кишечника (41,7 vs 3,1%; $p<0,001$), фибромиалгия (17,4 vs 4%; $p<0,001$), выше были значения BASDAI (63,7 \pm 16,5 vs 58,8 \pm 14,7; $p=0,015$) и уровень СРБ (42,0 \pm 31,3 vs 17,8 \pm 23,1 мг/дл; $p=0,010$)
O. Fakhri и соавт., 2023 [17]	В исследование включено 22 932 пациента, у 2115 (9,59%) из них имелся D2T аксСпА	D2T аксСпА чаще отмечался у женщин, у пациентов с периферическим поражением, псориазом, артериальной гипертензией и депрессией ($p<0,001$ для каждого сравнения). Не выявлено различий в частоте летальных исходов ($p=0,87$)
D. Dua и соавт., 2022 [18]	Из 166 пациентов (71% мужчин, средний возраст – 48 лет), у 62 (27%) выявлены признаки D2T аксСпА	Наличие HLA-B27 (положительная корреляция), время до назначения ГИБП с момента установления диагноза (устойчивой ответ на НПВП, отрицательная корреляция), сопутствующая хроническая распространенная боль (отрицательная корреляция), совокупный BASDAI на терапии ГИБП (положительная корреляция) и ответ на ГИБП (как на иФНО α , так и на иИЛ17)

Примечание. BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

или отсутствия эффекта – консультация ревматолога 1 раз месяц. При добавлении ГИБП необходимо также контрольное исследование органов грудной клетки и скрининг на туберкулез. Учитывая, что большинство пациентов длительно принимают НПВП, рекомендуется 1 раз в год проводить эзофагогастродуоденоскопию с целью исключения НПВП-гастропатии.

Таким образом, определение труднолечимого аксСпА до сих пор не разработано, и для лучшего понимания этого

состояния нужны дальнейшие исследования. Еще предстоит выяснить, действительно ли множественное переключение указывает на трудно поддающееся лечению заболевание. Для таких исследований могут представлять интерес регулярное определение активности заболевания, регистрация причин всех отмен ГИБП/тсБПВП, динамики сопутствующих заболеваний и внесуставных проявлений во время наблюдения, а также определение наиболее значимых диагностических методов обследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- The Lancet. A platinum age for rheumatology. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2263. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31577-5.
- Philippoteaux C, Delepine T, Cailliau E, et al. Characteristics of difficult-to-treat axial spondyloarthritis: Results of a real-world multicentric study. *Joint Bone Spine*. 2024 Mar; 91(2):105670. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105670.
- Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):304-310. doi: 10.1097/BOR.0000000000000388.
- Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jan; 56(1):95-102. doi: 10.1093/rheumatology/kew367.
- Winthrop KL, Mease P, Kerschbaumer A, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Advances in Targeted Therapies meeting, 2023. *Ann Rheum Dis*. 2024 Mar 12;83(4):409-416. doi: 10.1136/ard-2023-224916.
- Эрдес ШФ, Сахарова КВ, Дубинина ТВ, Черкасова МВ. Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов. *Современная ревматология*. 2023;17(3):30-36. [Erdes ShF, Sakharova KV, Dubinina TV, Cherkasova MV. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):30-36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-30-36.
- Danve A, Deodhar. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Apr;18(4):205-216. doi: 10.1038/s41584-022-00761-z.
- Lindström U, Olofsson T, Wedren S, et al. Biological treatment of ankylosing spondylitis: a nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 28; 21(1):128. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9.

9. Navarro-Compan V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1511-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221035.
10. Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, van der Goes MC, et al. Healthcare utilization and economic burden of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a cost-of-illness study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4681-4690. doi: 10.1093/rheumatology/keab078.
11. Molto A, Lopez-Medina C, van den Bosch FE, et al. Efficacy of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open-label, pragmatic, cluster-randomised TICOSPA trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Nov;80(11):1436-1444. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219585.
12. Parigi TL, D'Amico F, Abreu MT, et al. Difficult to treat inflammatory bowel disease: results from a global IOIBD survey. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;7(5):390-391. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00085-1.
13. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan;81(1):20-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973.
14. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Difficult to treat and refractory to treatment in psoriatic arthritis. *Rheumatol Ther*. 2023 Oct;10(5):1119-1125. doi: 10.1007/s40744-023-00574-w.
15. Wendling D, Verhoeven F, Prati C, et al. Is the difficult-to-treat (D2T) concept applicable to axial spondyloarthritis? *Joint Bone Spine*. 2023 Mar;9(1):e002842. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002842.
16. Giuseppe D Di, Lindström U, Aaltonen K, et al. The occurrence of multiple treatment switches in axial spondyloarthritis. Results from five Nordic rheumatology registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3647-3656. doi: 10.1093/rheumatology/keab946.
17. Fakhri O, Desmarests M, Martin B, et al. Difficult-to-treat axial spondyloarthritis is associated with psoriasis, peripheral involvement and comorbidities: results of an observational nationwide study. *RMD Open*. 2023 Nov 23;9(4):e003461. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003461.
18. Dua D, Blake T. Difficult to treat spondyloarthritis: patients with a high biologic switch rate and the factors influencing it; a real world as clinic experience. <https://acrabstracts.org/abstract/difficult-to-treat-spondyloarthritis-patients-with-a-high-biologic-switch-rate-and-the-factors-influencing-it-a-real-world-as-clinic-experience/>
19. ASAS definition of difficult-to-treat axial spondyloarthritis. <https://www.asas-group.org/asas-definition-of-difficult-to-treat-axial-spondyloarthritis/>
20. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, et al. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015 Feb 18;1(1):e000017. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000017.
21. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ, et al. Comorbidity and response to TNF inhibitors in axial spondyloarthritis: longitudinal analysis of the BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 1;60(9):4158-4165. doi: 10.1093/rheumatology/keaa900.
22. Krabbe S, Glinthborg B, Ostergaard M, et al. Extremely poor patient-reported outcomes are associated with lack of clinical response and decreased retention rate of tumour necrosis factor inhibitor treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2019 Mar;48(2):128-132. doi: 10.1080/03009742.2018.1481225. Epub 2018 Aug 13.
23. Glinthborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):2002-8. doi: 10.1136/ard.2009.124446. Epub 2010 May 28.
24. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
25. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, et al. BSRBR-RA Contributors Group. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct;77(10):1405-1412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213378. Epub 2018 Jul 6.
26. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender differences in axial spondyloarthritis: women are not so lucky. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 12;20(6):35. doi: 10.1007/s11926-018-0744-2.
27. Biallas RL, Dean LE, Davidson L, et al. The role of metrology in axSpA: does it provide unique information in assessing patients and predicting outcome? Results from the BSRBR-AS registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):665-674. doi: 10.1002/acr.24500.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.10.2024/10.01.2025/13.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Особенности системной красной волчанки у пациентов азиатского этноса

Койлубаева Г.М.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Ли́ла А.М.^{2,3}

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Системная красная волчанка (СКВ) характеризуется неблагоприятным исходом и непредсказуемым течением. Значительное влияние на течение и исход болезни оказывает принадлежность пациента к определенному этносу. СКВ у афроамериканцев и азиатов протекает в более тяжелой форме, чем у белых европейцев. В обзоре рассматриваются эпидемиологические данные, особенности течения и клинических проявлений СКВ у азиатов.

Ключевые слова: системная красная волчанка; течение; клинические проявления; азиаты.

Контакты: Гулазык Маликовна Койлубаева; makmal@rambler.ru

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК, Ли́ла АМ. Особенности системной красной волчанки у пациентов азиатского этноса. Современная ревматология. 2025;19(1):76–82. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-76-82

Characteristics of systemic lupus erythematosus in patients of Asian ethnicity

Koilubaeva G.M.¹, Aseeva E.A.², Soloviev S.K.², Lila A.M.^{2,3}

¹Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹3, Togolok Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by an unpredictable and unfavorable course. The ethnicity of the patient has a significant impact on the course and outcome of the disease. SLE is more severe in African Americans and Asians than in white Europeans. This review examines epidemiological data, characteristics of the course and clinical manifestations of SLE in Asians.

Keywords: systemic lupus erythematosus; course; clinical manifestations; Asians.

Contact: Gulazyk Malikovna, Koilubaeva; makmal@rambler.ru

For reference: Koilubaeva GM, Aseeva EA, Soloviev SK, Lila AM. Characteristics of systemic lupus erythematosus in patients of Asian ethnicity. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):76–82. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-76-82

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, сопровождающееся развитием мультиорганной патологии и характеризующееся сложным взаимодействием клеточного и гуморального иммунитета [1]. Имеются данные о наличии генетических ассоциаций с риском развития определенных клинических фенотипов СКВ [2]. Гетерогенность клинических и серологических проявлений с рецидивирующим и ремиттирующим течением определяет неблагоприятный прогноз заболевания. СКВ встречается преимущественно у молодых женщин репродуктивного возраста, при этом более высокие показатели распространенности и заболеваемости наблюдаются в определенных этнических группах, чаще всего у представителей черной расы, латиноамериканцев и азиатов.

В обзоре рассматриваются эпидемиологические данные, особенности течения и клинических проявлений СКВ у азиатских пациентов.

Эпидемиология

В настоящее время данные эпидемиологических исследований СКВ существенно различаются во всем мире из-за особенностей дизайна, воздействия факторов окружающей среды и демографических характеристик обследуемой популяции, включая расу, пол и возраст. СКВ чаще всего регистрируется в странах с высоким экономическим уровнем, вместе с тем показатели ее распространенности и заболеваемости отсутствуют для 79,8% стран, в основном развивающихся [3]. Представляет интерес оценка распространенности СКВ и заболеваемости ею в этнически близких Кыр-

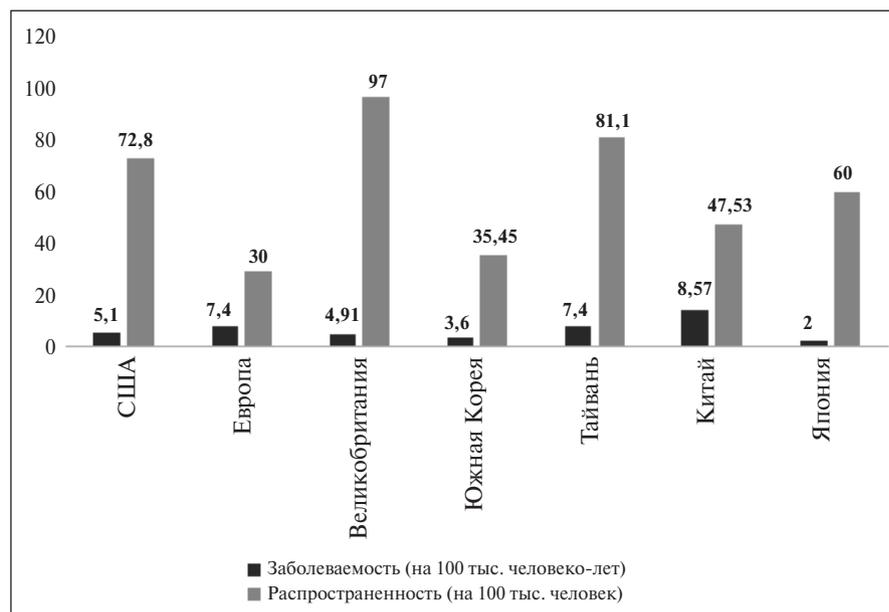
гызстану регионах. Так, в одном из крупных обзоров, опубликованном в 2022 г. и посвященном особенностям СКВ у этнических азиатов, указано, что заболеваемость варьировалась от 0,9 до 8,4 на 100 тыс. человеко-лет, а распространенность — от 3,7 до 127 на 100 тыс. случаев [4]. В ряде популяционных исследований выявлен рост распространенности СКВ в некоторых регионах азиатского континента. Например, в Южной Корее с 2005 по 2015 г. ежегодная распространенность СКВ увеличилась с 21,25 до 35,45 на 100 тыс., а ежегодная заболеваемость снизилась с 5,4 до 3,6 на 100 тыс. человеко-лет. Пиковый возраст распространенности в 2005 г. составил 30–39 лет, заболеваемости — 20–49 лет [5]. В недавнем общенациональном эпидемиологическом исследовании в Китае общий уровень заболеваемости и распространенности СКВ достигал 8,57 (8,37–8,77) на 100 тыс. человеко-лет и 47,53 (47,15–47,96) на 100 тыс. человек соответственно [3]. В Японии в 90-х годах прошлого столетия распространенность СКВ колебалась от 3,7 до 37,7 на 100 тыс. В последние годы распространенность заболевания в этой стране выросла примерно до 60 на 100 тыс. (47–102 на 100 тыс. в разных префектурах) [6–8]. Эпидемиологические показатели в Европе и азиатских странах существенно различаются. Общая заболеваемость СКВ в Европе составляет от 1,5 до 7,4 на 100 тыс. человеко-лет [9, 10]. По данным большинства европейских регистров, распространенность СКВ достигает 30–70 на 100 тыс., тогда как зарегистрированная распространенность в Великобритании значительно выше — 97 на 100 тыс., а показатели общей заболеваемости у белых европейцев составляют 4,9 на 100 тыс. человеко-лет [11]. Самая высокая распространенность СКВ на Европейском континенте наблюдается в Испании — 210 на 100 тыс. [12]. На рисунке представлены показатели распространенности СКВ и заболеваемости ею в разных регионах мира.

Согласно метаанализу данных национальных регистров, в США распространенность СКВ составляла 72,8 на 100 тыс. и была выше у коренных жителей (индейцев) — 271 на 100 тыс., общая заболеваемость достигала 5,1 на 100 тыс. человеко-лет, ее более высокий уровень наблюдался у чернокожих женщин (15,9) и индейских женщин Аляски (10,4), несколько меньшими были показатели у азиаток (7,6), латиноамериканок (6,8) и белых женщин (5,7) [13, 14].

Смертность

Разная расовая и этническая принадлежность, некоторые социально-экономические и образовательные аспекты, ряд ограничений для получения специализированной медицинской помощи, поздняя диагностика могут существенно влиять на исход СКВ [15, 16]. У пациентов с СКВ смертность в 2–3 раза выше, чем общей популяции [17]. По данным ретроспективного анализа (1988–2017 гг.), смертность в США среди чернокожих женщин с СКВ подросткового, детородного и среднего возраста оказалась в 4–7 раз выше по сравнению

с таковой у белых женщин [18]. К наиболее частым причинам смерти у пациентов с СКВ относятся рефрактерное течение, тяжелые инфекции, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования (ЗНО) [19]. В странах Западной Европы и США частой причиной смерти при СКВ являются ССЗ, на долю которых приходится 27–52% летальных исходов, в то же время от инфекций умирают 15–43% больных, а от ЗНО — 13–33% [20, 21]. По данным последних систематических обзоров, показатели смертности при СКВ в Европе колебались от 13,8 до 16 случаев на 1000 человеко-лет [11, 21]. Стандартизированный коэффициент смертности (standardized mortality ratios, SMR) варьировался от 1,7 до 3,1 [15, 20, 22], что свидетельствовало о более высокой летальности у больных СКВ по сравнению с общей популяцией. Аналогичный SMR зарегистрирован в США и Канаде [23, 24], в то же время в когортных исследованиях, проведенных в азиатских странах, представлены крайне высокие значения SMR (от 2,1 до 11,1), обусловленные, вероятно, значительной частотой волчаночного нефрита (ВН) тяжелого течения [25]. В метаанализе наблюдательных исследований, опубликованных в 1970-е–2010-е годы, было показано, что за последние пять десятилетий повреждение почек препят-



СКВ: распространенность и заболеваемость в разных регионах мира
SLE: prevalence and incidence of in different regions of the world

ствовало дальнейшему улучшению краткосрочной и долгосрочной выживаемости у азиатских пациентов с СКВ [26]. Вместе с тем, по данным M.R.W. Barber и соавт. [17], инфекции по-прежнему остаются основной причиной смерти больных СКВ в Южной Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе.

В странах Восточной Азии (Китай, Южная Корея, Тайвань) и Ближнего Востока общая выживаемость пациентов с СКВ в течение 1 года, 5, 10 и 15 лет составила 93,7–98,4%; 80,4–98,6%; 56,5–98,2% и 31,7–88,8% соответственно, а SMR — 2,1–11,1 [27, 28]. В обзоре Y.H. Lee и G.G. Song [29] проанализированы результаты 29 исследований (всего 72 342 больных) причин смерти при СКВ по всему миру. Этот метаанализ выявил 10,2% случаев (7352 больных) летальных исходов с выраженным повышением SMR (в 2,87 раза)

у пациентов с СКВ по сравнению с общей популяцией (2,866; 95% доверительный интервал, ДИ 2,490–3,242; $p < 0,001$). Как показано в этом исследовании, основными причинами смерти при СКВ являлись тяжелые формы ВН, различные инфекции, ССЗ, инсульт, ЗНО и нейропсихические проявления (НП) СКВ. В Европе SMR был ниже (2,607; 95% ДИ 1,939–3,275; $p < 0,001$), чем в Азии (3,043; 95% ДИ 2,082–4,004; $p < 0,001$). Высокие значения SMR отмечались у пациентов с СКВ в странах Северной Америки и Океании (Австралия, Новая Зеландия, Папуа – Новая Гвинея, Самоа и др.). У женщин SMR был выше (3,261; 95% ДИ 2,674–3,848), чем у мужчин (2,747; 95% ДИ 2,190–3,304), $p < 0,001$. Заметное повышение SMR было связано с ВН (4,486; 95% ДИ 3,024–5,948; $p < 0,001$), инфекциями (4,946; 95% ДИ 4,253–5,639; $p < 0,001$), ССЗ (2,931; 95% ДИ 1,802–4,061; $p < 0,001$), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК; 1,588; 95% ДИ 0,647–2,528; $p = 0,001$) и ЗНО (1,698; 95% ДИ 0,871–2,525; $p < 0,001$). По данным общенационального регистра здравоохранения Мексики [30], стандартизованный по возрасту показатель смертности (age-standardized mortality rate, ASMR) с 1998 по 2017 г. увеличился с 0,49 (95% ДИ 0,26–0,57) до 0,89 (95% ДИ 0,72–1,10) на 100 тыс. человеко-лет, т. е. наблюдалось относительное повышение частоты летальных исходов на 81,6%. За этот же период в общей популяции ASMR снизился на 8,6%. Авторы предполагают, что худшие результаты обусловлены низким социально-экономическим уровнем населения Мексики, ограниченным доступом к специализированной медицинской помощи и новым методам лечения.

Волчаночный нефрит

Поражение почек – одно из наиболее тяжелых и частых (40–60%) проявлений СКВ и основной фактор риска смерти, а также потенциальная причина терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) [31, 32]. Распространенность СКВ и шансы развития ВН значительно различаются в зависимости от региона проживания, социально-экономического статуса и этнической принадлежности [33]. К примеру, высокая распространенность ВН зафиксирована у лиц латиноамериканского, африканского и азиатского происхождения по сравнению с европеоидами [34].

Представляют интерес данные о поражении почек у азиатских пациентов с СКВ в ближайших к Кыргызстану странах Восточной Азии – Китае, Южной Корее и Японии. Так, несколько исследований особенностей течения ВН были проведены в Китае. Анализ 552 пациентов с СКВ показал, что наиболее распространенными клиническими проявлениями заболевания являлись артрит (61,6%), эритема кожи лица (52,7%) и нефрит, который по данным биопсии почки встречался в 46,7% случаев [35]. В другой работе изучены исходы у 1814 китайских пациентов с ВН, подтвержденным данными биопсии, и факторы риска неблагоприятного почечного прогноза [36]. Независимыми факторами риска развития ТПН являлись: женский пол, большая продолжительность поражения почек, артериальная гипертензия, выраженная протеинурия и высокий уровень сывороточного креатинина, ренальная анемия и наличие ВН III–IV класса. В одном из крупнейших в мире регистров больных СКВ – когорте Джона Хопкинса – представлено 2802 пациентов с СКВ и поражением почек из Восточной Азии [37]. У азиатов ВН выявлялся более чем в 3 раза чаще, чем у белых европеоидов, и по ха-

рактеру течения и тяжести был сопоставим с таковым у афроамериканцев. По сравнению с европеоидами в азиатской когорте вероятность развития ТПН была в 2 раза выше ($p = 0,0082$). У азиатов ВН возникал раньше, чем у представителей европеоидной расы, но позже, чем у афроамериканцев. Анализ первичной биопсии, подтверждающей ВН, показал, что у азиатских пациентов чаще диагностировался пролиферативный ВН (класс IV по классификации International Society of Nephrology, ISN) и реже – мембранозный (класс V по ISN) по сравнению с представителями европеоидной расы и афроамериканцами. В исследованиях Хопкинской когорты СКВ было показано, что частота, тяжесть и исход ВН у азиатов сопоставимы с таковыми у афроамериканцев, а степень иммунологических нарушений (гипокомплементемия и частота выявления антител к Sm) даже выше. Интересные особенности клинических ассоциаций у китайских пациентов с СКВ выявили J. Zhao и соавт. [38]. Оказалось, что распространенность ВН, интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), а также определенных гематологических (лейкопения, тромбоцитопения) и иммунологических (гипокомплементемия, повышение уровня антител к двуспиральной ДНК – анти-дДНК) нарушений была значительно выше у пациентов с поражением серозных оболочек ($p < 0,05$). Наличие серозита ассоциировалось с существенно более высокими показателями активности СКВ, чем при его отсутствии ($p < 0,05$). Авторы предполагают, что имеющаяся значимая связь нефропатии, ИЗЛ, ЛАГ, иммунологических (гипокомплементемия, анти-дДНК) нарушений, лейкопении и тромбоцитопении с серозитом требует проведения у таких больных более раннего агрессивного лечения.

Геморрагический альвеолит

Геморрагический альвеолит (ГА) – опасное для жизни острое состояние, характеризующееся выраженной гипоксемией, кровохарканьем и транзиторной диффузной альвеолярной инфильтрацией, с патологическими изменениями базальной мембраны альвеолярных капилляров, вызванными либо воспалением, либо повреждением артериол, венул или капилляров, что приводит к обширной экстрavasации эритроцитов в легочные альвеолярные пространства [39]. ГА при СКВ расценивается как крайне серьезное осложнение с высокой частотой летальных исходов. Распространенность ГА у пациентов с СКВ колеблется от 0,2 до 5,4% [40]. Хотя симптомы ГА могут быстро развиваться в течение нескольких часов или дней, клинические проявления его неспецифичны. Развитие ГА у пациентов с СКВ в азиатских популяциях изучено недостаточно. Имеется только одно крупное исследование китайских авторов [41], основанное на ретроспективном анализе (с января 2013 по май 2022 г.) 943 пациентов с СКВ (112 мужчин и 831 женщина, средний возраст – 37,45±15,85 года, возрастной диапазон – 7–87 лет), у которых диагноз ГА был установлен на основании следующих признаков: 1) острая диффузная инфильтрация легких, характеризующаяся очаговыми интерстициальными изменениями по типу «матового стекла» без заметного утолщения междольковых перегородок; 2) снижение уровня гемоглобина на $> 1,5$ г/дл без признаков кровотечения; 3) один или несколько легочных симптомов или признаков, таких как кровохарканье, одышка, кашель, мокрота и гипоксемия; 4) макрофаги, насыщенные гемосидерином, в бронхоальвеолярном лаваже. В другом ис-

следовании летальность пациентов с ГА составила 42,55% [42]. Не было выявлено существенной разницы по полу между группами больных, имевших и не имевших ГА. В результате проведенного анализа было установлено, что факторами риска развития ГА в китайской когорте пациентов с СКВ являлись: небольшая продолжительность заболевания, молодой возраст, анемия, наличие ВН с признаками ТПН, ИЗЛ и инфекция.

Нейропсихические проявления СКВ

Поражение головного и спинного мозга, а также периферической нервной системы (ПНС) с развитием НП СКВ — одно из самых тяжелых расстройств при данном заболевании, обычно указывающее на плохой прогноз [43, 44]. Распространенность НП СКВ колеблется от 6 до 91%. Такой значительный разброс данных частично обусловлен неполноценным скринингом, отсутствием специфичности течения НП СКВ и нестандартизированными методами оценки неврологического статуса у больных СКВ [45]. В предыдущих исследованиях установлено, что высокая активность заболевания была связана с диффузными проявлениями НП СКВ в центральной нервной системе (ЦНС), а позитивность по антифосфолипидным антителам (аФЛ), как полагают, — с цереброваскулярными событиями [46]. В проспективном исследовании R.S. Fisher и соавт. [47], включавшем 370 пациентов с СКВ, частота развития НП составила 4,3%. Среди неврологических проявлений наиболее часто встречались судороги (1,6%), инсульт (1,4%), миелопатия (1,1%), неврит зрительного нерва (0,3%), асептический менингоэнцефалит (0,3%) и острые психотические расстройства (0,3%).

Распространенность и клинические особенности течения НП СКВ в азиатских когортах мало изучены. Наиболее значимое исследование этой проблемы проведено китайскими авторами [48], которые попытались проанализировать распространенность и характер течения НП СКВ в общенациональном масштабе. По их оценкам, НП СКВ наблюдались у 12,4% всех пациентов с СКВ в Китае, или у 0,2% всех госпитализированных больных с СКВ. Средний возраст пациентов с НП СКВ равнялся 32,1±12,1 года (12–53 года), что существенно не отличалось от возраста больных с СКВ без НП СКВ. У 408 пациентов с признаками поражения нервной системы выявлено 652 случая НП СКВ. В 91,2% из этих случаев отмечалось поражение ЦНС (в 81,5% — диффузное и в 18,5% — очаговое), и только у 8,8% больных выявлены признаки поражения ПНС. У большинства (61,2%) пациентов зарегистрировано одно, а у 38,8% — два или более нейропсихических событий. В 22,8% случаев поражение нервной системы было первым проявлением СКВ, а в 57,9% НП появились в дебюте СКВ или в течение первых 5 лет после ее начала. Для верификации НП авторы использовали критерии ACR (American College of Rheumatology) [49] и выявили у азиатских пациентов наличие 13 из 19 описанных синдромов. Наиболее распространенным клиническим НП была когнитивная дисфункция, за которой следовали головная боль и острое расстройство сознания. Более 40% пациентов с СКВ предъявляли субъективные жалобы на когнитивные нарушения. ОНМК наблюдалось у 78,4% больных, и у 54,6% пациентов после первого эпизода ишемического инсульта развился повторный. Выявлено несколько факторов риска возникновения инсульта у пациентов с НП СКВ, включая артериальную гипертензию, пожилой возраст, курение, са-

харный диабет, дислипидемию, поражение клапанов сердца, аФЛ и индекс активности SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) >10 баллов. Поражение периферических нервов наблюдалось у 8,8% пациентов с СКВ, наиболее распространенным его проявлением была дистальная сенсорная или моторная полиневропатия (65,9%). По данным многофакторного анализа, к факторам риска плохого жизненного прогноза у китайских пациентов с НП СКВ относятся: инфекция (отношение шансов, ОШ 2,606; $p=0,001$), поражение ЦНС (ОШ 4,711; $p=0,003$) и возраст менее 14 лет на момент начала НП СКВ (ОШ 10,434; $p=0,001$). Более того, в китайской когорте доля пациентов моложе 14 лет среди умерших была значительно выше, чем среди выживших (соответственно 34,8 и 10,2%).

Гематологические нарушения

Тромбоцитопения (ТП) — частое гематологическое проявление СКВ, которое встречается у 10 до 40% больных [50]. Связь между ТП и другими проявлениями СКВ привлекает пристальное внимание как клиницистов, так и патологов. В нескольких исследованиях было показано, что ТП ассоциируется с другими тяжелыми нарушениями и с плохим жизненным прогнозом [51]. Группа китайских ревматологов CSTAR (Chinese SLE Treatment and Research group registry) на основании данных первого онлайн-регистра исследовала эпидемиологические и клинические особенности больных СКВ, имеющих ТП [52]. В этот китайский регистр вошло 2104 больных СКВ, 342 (16,3%) из них на момент включения имели ТП, возраст начала заболевания составил в среднем 30,5±12,1 года, возраст установления диагноза — 32,0±12,4 года, а продолжительность заболевания — 41,5±64,6 мес. При однофакторном анализе была выявлена статистически значимая ассоциация ТП с НП СКВ, васкулитом, миозитом, ВН, поражением слизистых оболочек, серозитом и лихорадкой ($p<0,05$). Наличие ТП коррелировало с лейкопенией, гипокплементемией и высокой активностью ($p<0,001$). У пациентов с ТП 6-летняя выживаемость была существенно ниже, чем у пациентов без ТП (соответственно 88,2 и 95,5%; $p<0,001$). В одном из недавних исследований у азиатских пациентов с СКВ ТП встречалась значительно чаще, чем у неазиатских, и ее наличие являлось независимым фактором риска обострения [53].

Течение и исход СКВ

Большинство исследований свидетельствуют о более тяжелом течении СКВ у представителей черной расы, азиатов и испанцев по сравнению с белыми европеоидами [54]. Течение и исход СКВ во многом зависят от времени развития поражения тех или иных жизненно важных органов или систем. Например, развитие ВН в первый год после начала СКВ во многом предопределяет неблагоприятный исход заболевания [55]. Важность оценки сроков развития ВН у пациентов различной этнической принадлежности не вызывает сомнения [56]. По данным регистра Сан-Франциско [57], было установлено статистически значимое различие во времени до развития ВН ($p<0,01$), ТП ($p=0,04$), антифосфолипидного синдрома ($p<0,01$) и их сочетания ($p<0,01$) у пациентов черной расы, азиатов и испанцев по сравнению с белыми европеоидами. У неевропейцев тяжелые органые поражения статистически значимо чаще развивались в первый год после возникновения СКВ. Удивительно,

но у азиатов наблюдался самый высокий риск развития ВН, распространенность которого была вдвое выше, чем у чернокожих и испанцев. Хотя почти половина пациентов с СКВ европеоидной расы имела различные клинико-морфологические типы ВН, улучшение почечного исхода у них

было связано с ранней диагностикой, распознаванием и своевременной терапией более легких случаев, а также с социально-экономическими факторами, включающими широкую доступность специализированной медицинской помощи и новых методов лечения [58].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Mahajan A, Herrmann M, Mucoz LE. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. *Front Immunol*. 2016 Feb 8; 7:35. doi: 10.3389/fimmu.2016.00035.
- Wang YF, Zhang Y, Lin Z, et al. Identification of 38 novel loci for systemic lupus erythematosus and genetic heterogeneity between ancestral groups. *Nat Commun*. 2021 Feb 3; 12(1):772. doi: 10.1038/s41467-021-21049-y.
- Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar;82(3):351-356. doi: 10.1136/ard-2022-223035. Epub 2022 Oct 14.
- Tanaka Y, O'Neill S, Li M, et al. Systemic Lupus Erythematosus: Targeted Literature Review of the Epidemiology, Current Treatment, and Disease Burden in the Asia Pacific Region. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Feb;74(2):187-198. doi: 10.1002/acr.24431.
- Bae EH, Lim SY, Han KD, et al. Trend of prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea, 2005 to 2015: a nationwide population-based study. *Korean J Intern Med*. 2020 May;35(3):652-661. doi: 10.3904/kjim.2018.303.
- Iseki K, Miyasato F, Oura T, et al. An epidemiologic analysis of end-stage lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 1994 Apr;23(4):547-54. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80377-5.
- https://sci-hub.se/10.5772/intechopen.84146
- Yokogawa N, Sakai R, Matsushita M, et al. Modern Delayed global standardization and prefectural disparities in systemic lupus erythematosus treatment in Japan: A nationwide study using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Check-ups of Japan. *Mod Rheumatol*. 2024 Aug 21: roae072. doi: 10.1093/mr/roae072. Online ahead of print.
- Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1992-2000. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211206.
- Ingvarsson RF, Bengtsson AA, Jönsen A. Variations in the epidemiology of systemic lupus erythematosus in southern Sweden. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):772-80. doi: 10.1177/0961203316635288.
- Rees F, Doherty M, Grainge M, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206334.
- Cortes Verdu R, Pego-Reigosa JM, Seoane-Mato D, et al. Working Group Proyecto EPISER2016. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9): 2556-2562. doi: 10.1093/rheumatology/kez668.
- Izmirly PM, Parton H, Wang L, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates from a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun;73(6):991-996. doi: 10.1002/art.41632. Epub 2021 Apr 23.
- Izmirly PM, Ferucci ED, Somers EC, et al. Incidence rates of systemic lupus erythematosus in the USA: estimates from a meta-analysis of the Centers for Disease Control and Prevention national lupus registries. *Lupus Sci Med*. 2021 Dec;8(1):e000614. doi: 10.1136/lupus-2021-000614.
- Bultink IEM, de Vries F, van Vollenhoven RF, Lalmohamed A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):207-216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa267.
- Rinaldi S, Doria A, Salaffi F, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Dec;43(12):1574-9. doi: 10.1093/rheumatology/keh397. Epub 2004 Sep 7.
- Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Sep; 17(9):515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1.
- Guo Q, Liang M, Duan J, et al. Age differences in secular trends in black-white disparities in mortality from systemic lupus erythematosus among women in the United States from 1988 to 2017. *Lupus*. 2021 Apr; 30(5):715-724. doi: 10.1177/0961203321988936. Epub 2021 Feb 3.
- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2006 Aug;119(8):700-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.034.
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):727-34. doi: 10.1177/0961203315627202. Epub 2016 Jan 24.
- Jorge AM, Lu N, Zhang Y, et al. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999-2014). *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1;57(2):337-344. doi: 10.1093/rheumatology/keu412.
- Reppe Moe SE, Molberg O, Strom EH, Lerang K. Assessing the relative impact of lupus nephritis on mortality in a population-based systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus*. 2019 Jun;28(7):818-825. doi: 10.1177/0961203319847275. Epub 2019 May 9.
- Lim SS, Helmick CG, Bao G, et al. Racial disparities in mortality associated with systemic lupus erythematosus - Fulton and DeKalb Counties, Georgia, 2002-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 May 10;68(18):419-422. doi: 10.15585/mmwr.mm6818a4.
- Moghaddam B, Marozoff S, Li L, et al. All-cause and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):367-376. doi: 10.1093/rheumatology/keab362.
- Chen HL, Shen LJ, Hsu PN, et al. Cumulative burden of glucocorticoid-related adverse events in patients with systemic lupus erythematosus: findings from a 12-year longitudinal study. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):759-67. doi: 10.3899/jrheum.130690. Epub 2014 Mar 15.
- Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56(suppl_1): i67-i77. doi: 10.1093/rheumatology/kew399.
- Al Durahim H, Al Ghamdi G, Al Seraya A, et al. Predictors of mortality and end stage renal disease in Saudi patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2011 Oct;20(12):1329-35. doi: 10.1177/0961203311415560.

28. Foocharoen C, Nanagara R, Suwannaroj S, Mahakkanukrauh A. Survival rate among Thai systemic lupus erythematosus patients in the era of aggressive treatment. *Int J Rheum Dis*. 2011 Oct;14(4):353-60. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01639.
29. Lee YH, Song GG. Mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of overall and cause-specific effects. *Lupus*. 2024 Aug;33(9):929-937. doi: 10.1177/09612033241257134. Epub 2024 May 21.
30. Mendoza-Pinto C, Etchegaray-Morales I, Garcia-Carrasco M, et al. Twenty-year trends in all-cause mortality of patients with systemic lupus erythematosus in Mexico: results from a nationwide health registry. *Lupus*. 2022 Mar; 31(3):382-391. doi: 10.1177/09612033221078228. Epub 2022 Feb 21.
31. Hoi A, Igel T, Mok CC, Arnaud L. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2024 May 25;403(10441):2326-2338. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00398-2.
32. Соловьев СК, Козловская НЛ, Асеева ЕА и др. Волчаночный нефрит – современные аспекты диагностики и терапии. Часть I. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):55-64. [Solov'ev SK, Kozlovskaya NL, Aseeva EA, et al. Lupus nephritis – modern aspects of diagnosis and therapy. Part I. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(1):55-64. (In Russ.)].
33. Hoover PJ, Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective. *Kidney Int*. 2016 Sep;90(3):487-92. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.042.
34. Burgos PI, McGwin G Jr, Pons-Estel GJ, et al. US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):393-4. doi: 10.1136/ard.2010.131482.
35. Li WG, Ye ZZ, Yin ZH, Zhang K. Clinical and immunological characteristics in 552 systemic lupus erythematosus patients in a southern province of China. *Int J Rheum Dis*. 2017 Jan;20(1):68-75. doi: 10.1111/1756-185X.12480.
36. Yang J, Liang D, Zhang H, et al. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Lupus*. 2015 Dec;24(14):1468-78. doi: 10.1177/0961203315593166.
37. Petri M, Fang C, Goldman DW. East-Asian lupus nephritis in the Hopkins Lupus Cohort. *Rheumatol Immunol Res*. 2023 Sep 27;4(3):157-161. doi: 10.2478/rir-2023-0022.
38. Zhao J, Bai W, Zhu P, et al; CSTAR co-authors. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry VII: prevalence and clinical significance of serositis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 May;25(6):652-7. doi: 10.1177/0961203315625460.
39. Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012 Nov;32(4):587-600. doi: 10.1016/j.jac.2012.08.001.
40. Araujo DB, Borba EF, Silva CA, et al. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012 Jul;21(8):872-7. doi: 10.1177/0961203312441047.
41. Xu L, Yang R, Cao Y, et al. Risk factors of diffuse alveolar hemorrhage in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2023 Dec 16;13(1):22381. doi: 10.1038/s41598-023-49978-2.
42. Kim D, Choi J, Cho SK, et al. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Jun;46(6):782-787. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.004.
43. Dong F, Zhao C, Lei L, et al. Mortality and prognostic factors among inpatients with systemic lupus erythematosus in China: A 20-year retrospective study. *Lupus*. 2024 Oct;33(12):1389-1398. doi: 10.1177/09612033241283547.
44. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Feb;42(2):338-46. doi: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U.
45. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar; 69(3):529-35. doi: 10.1136/ard.2008.106351.
46. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med*. 2015 Mar 4;13:43. doi: 10.1186/s12916-015-0269-8.
47. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.
48. Zhang Y, Han H, Chu L. Neuropsychiatric Lupus Erythematosus: Future Directions and Challenges; a Systematic Review and Survey. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Apr 17;75:e1515. doi: 10.6061/clinics/2020/e1515.
49. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.
50. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Hematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015 Mar 3;2(1):e000078. doi: 10.1136/lupus-2014-000078. eCollection 2015.
51. Fernandez M, Alarcon GS, Apte M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):614-21. doi: 10.1002/art.22376.
52. Li J, Pan Z, Liu H, et al. Retrospective analysis of the risk of hemorrhage associated with moderate and severe thrombocytopenia of 173 patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(27):e11356. doi: 10.1097/MD.00000000000011356.
53. Zhou EM, Shen H, Wang D, Xu W. Incidence and risk factors of systemic lupus erythematosus in patients with primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2024 Apr 22;12:e17152. doi: 10.7717/peerj.17152.
54. Alarcon GS, Bastian HM, Beasley TM, et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic cohort (LUMINA) XXXII: [corrected] contributions of admixture and socioeconomic status to renal involvement. *Lupus*. 2006;15(1):26-31. doi: 10.1191/0961203306lu22600a.
55. Renaudineau Y, Brooks W, Belliere J. Lupus Nephritis Risk Factors and Biomarkers: An Update. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 25;24(19):14526. doi: 10.3390/ijms241914526.
56. Maningding E, Dall'Era M, Trupin L, et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence and Time to Onset of Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 May;72(5):622-629. doi: 10.1002/acr.23887.
57. Tseng W, Cook WK, & Chung C. Demographic and Socioeconomic Profiles of Asian Americans, Native Hawaiians, and Pacific Islanders in the United States 2011. http://www.apiahf.org/sites/default/files/Demographic_Socioeconomic_Profiles_AANHPI.pdf.
58. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1318-1325. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212732. Epub 2018 May 5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.12.2024/19.01.2025/25.01.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках и международного научного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as a part of the international cooperation of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Russia) and the National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Kyrgyz Republic).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Известные лабораторные нарушения и потенциальные молекулы-мишени для консервативного лечения аваскулярного остеонекроза

Бялик В.Е.¹, Макаров М.А.¹, Бялик Е.И.^{1,2}, Макаров С.А.¹, Каратеев А.Е.¹,
Ли́ла А.М.^{1,2}, Нестеренко В.А.¹, Бялик А.А.¹, Капитонов Д.В.¹, Горелова А.И.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Аваскулярный остеонекроз (АОН) — распространенная патология, которая наиболее часто поражает людей трудоспособного возраста (20–60 лет). Заболевание приводит к быстрому разрушению и коллапсу субхондральной кости с последующим развитием вторичного остеоартрита пораженного сустава.

Представлен обзор современных данных о лабораторных нарушениях при АОН. Подробно описаны биомаркеры, имеющие прямую связь с развитием и прогрессированием АОН. Сформулированы идеи для будущих исследований, которые помогут улучшить выявление и лечения заболевания.

Ключевые слова: аваскулярный остеонекроз; тромбофилия; гипофибринолиз; RANKL; остеопротегерин; адипонектин; амилоид А; α₂-макроглобулин.

Контакты: Валерий Евгеньевич Бялик; DoctorBjalik@yandex.ru

Для ссылки: Бялик ВЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Нестеренко ВА, Бялик АА, Капитонов ДВ, Горелова АИ. Известные лабораторные нарушения и потенциальные молекулы-мишени для консервативного лечения аваскулярного остеонекроза. Современная ревматология. 2025;19(1):83–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-83-90

Known laboratory abnormalities and potential targets for the conservative treatment of avascular osteonecrosis

Bialik V.E.¹, Makarov M.A.¹, Bialik E.I.^{1,2}, Makarov S.A.¹, Karateev A.E.¹, Lila A.M.^{1,2},
Nesterenko V.A.¹, Bialik A.A.¹, Kapitonov D.V.¹, Gorelova A.I.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Avascular osteonecrosis (AON) is a common condition that most often affects people of working age (20–60 years). The disease leads to rapid destruction and collapse of the subchondral bone with subsequent development of secondary osteoarthritis of the affected joint.

The current data on laboratory abnormalities in AON are presented. Biomarkers directly related to the development and progression of AON are described in detail. Ideas for future research are formulated to improve the detection and treatment of the disease.

Keywords: avascular osteonecrosis; thrombophilia; hypofibrinolysis; RANKL; osteoprotegerin; adiponectin; amyloid A; α₂-macroglobulin.

Contact: Valery Evgenievich Bialik; DoctorBjalik@yandex.ru

For reference: Bialik VE, Makarov MA, Bialik EI, Makarov SA, Karateev AE, Lila AM, Nesterenko VA, Bialik AA, Kapitonov DV, Gorelova AI. Known laboratory abnormalities and potential targets for the conservative treatment of avascular osteonecrosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):83–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-83-90

Аваскулярный остеонекроз (АОН) — заболевание, развивающееся под влиянием различных причин, приводящих к острой ишемии и гибели клеток локального участка кости, что вследствие ограниченных возможностей ремоделирования вызывает его коллапс с возникновением вторичного остеоартрита (ОА) пораженного сустава.

Локализация АОН может быть различной, но чаще всего поражается головка бедренной кости — ГБК (до 46,2%

случаев), реже — мышелки бедренной и большеберцовой костей (16,4%), кости стопы (7,4%), головка плечевой кости (4,5%), кости запястья и кисти (1,6%), мышелки плечевой кости и кости предплечья (0,2%). Мультифокальный АОН (≥3 локализации) развивается в 0,3% случаев [1].

Наиболее часто АОН страдают люди трудоспособного возраста (20–60 лет) [2], у которых прогрессирование АОН и быстрое развитие вторичного ОА сопровождается стойким

нарушением функции, следствием чего становятся потеря трудоспособности и инвалидизация.

Для диагностики АОН применяются клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Несмотря на разную ценность и вклад каждого из них в выявление заболевания, все они являются необходимыми и дополняют друг друга, позволяя осуществлять своевременную диагностику, подбирать оптимальное лечение в зависимости от стадии АОН, факторов риска и сопутствующей патологии.

В настоящем обзоре представлены тактика физикального обследования, лабораторные нарушения и потенциальные маркеры-мишени целевой терапии и оценки эффективности лечения АОН.

Клинические методы исследования

Клиническая картина АОН неспецифична и имеет разную степень выраженности у каждого пациента. Ключевым симптомом АОН является боль, которая обычно отмечается на протяжении всего периода болезни. Зачастую при сборе анамнеза выясняется, что боль впервые появилась на фоне полного здоровья, беспокоила в ночное время и при физической нагрузке. Иногда после первого эпизода боли в области пораженного сустава наступает «светлый промежуток» (от нескольких недель до нескольких месяцев), когда симптомы болезни отсутствуют. При прогрессировании АОН до коллапса субхондральной кости боль становится постоянной, появляются ограничение амплитуды движений и гипотрофия мышц области пораженного сустава. В случае поражения суставов нижних конечностей, как правило, наблюдаются хромота и нарушение опорной функции конечности [3, 4].

При изучении анамнеза особое внимание уделяется оценке факторов риска развития АОН: травмы, прием глюкокортикоидов (ГК), пренесенный COVID-19, употребление алкоголя, курение, трансплантация внутренних органов, гиперхолестеринемия, нарушение свертываемости крови, ревматические заболевания и др. Отсутствие факторов риска в анамнезе не исключает диагноза АОН, поскольку известно, что около 20% случаев классифицируются как идиопатические [5].

Специфических тестов для выявления АОН не существует, поэтому для оценки локального статуса используются те же тесты, что и при исследовании функции пораженного сустава. На ранних стадиях могут определяться деформация сустава за счет экссудативного синовита и локальная боль при пальпации. На поздних стадиях развиваются гипотрофия мышц, обеспечивающих функцию пораженного сустава, часто деформация и угловая деформация (при поражении коленного сустава). Появление деформации обусловлено коллапсом и импрессией суставной поверхности в костный дефект.

По нашему мнению, заподозрить АОН на ранних стадиях можно при появлении боли в суставе в ночное время и/или при физической нагрузке в сочетании с одним или несколькими факторами риска развития болезни и локальной болью в области пораженного сустава. После коллапса субхондральной кости у пациентов наблюдается типичная клиническая картина ОА пораженного сустава, данные анамнеза могут быть дополнены информацией о «светлом промежутке» или появлении боли в других суставах (особенно после COVID-19, когда зачастую поражаются ≥ 2 сустава и симптомы появляются с интервалом в несколько недель или месяцев).

Лабораторные нарушения

АОН — мультифакторное заболевание, поэтому выделить один биомаркер, с помощью которого можно было бы провести скрининг, установить или исключить диагноз болезни, оценить ее прогрессирование, результаты лечения или риск поражения других суставов, невозможно. Лабораторное обследование пациента с АОН должно проводиться с учетом предполагаемого этиологического фактора на основании данных анамнеза и включать: общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, исследование крови на антитела к вирусным гепатитам В и С, сифилис, ВИЧ-инфекцию. Для исключения ревматических заболеваний может быть выполнен иммунологический анализ крови с определением уровня СРБ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду и др. Однако наибольший интерес при диагностике АОН представляет исследование крови на маркеры тромбофилий и гипофибринолиза.

Маркеры тромбофилий и гипофибринолиза

Для выявления нарушений коагуляции проводится исследование крови на дефицит антитромботических протеинов S и C, антитромбина III, повышение концентрации фактора VIII, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR; гомозиготная мутация в гене MTHFR считается тромбофильной, продуктом гена является тромбофильная аминокислота гомоцистеин), мутацию фактора V Лейдена (*G1691A*), мутацию гена протромбина (*G20210A*), полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1), высокие уровни аполипопротеина (A) — Apo(A) — и ингибитора активатора плазминогена, основного ингибитора фибринолиза (см. таблицу) [6–21].

Большинство известных нарушений коагуляции, связанных с развитием АОН, являются тромбофилическими (увеличивают тенденцию к тромбозам, приводят к неконтролируемому протромботическому эффекту), а полиморфизм PAI-1 связан с гипофибринолизом (снижает способность к лизису тромбов). К факторам риска тромбоза относятся антитела к кардиолипину (АКЛ), антитела к β_2 -гликопротеину I и волчаночный антикоагулянт (ВА), которые являются диагностическими маркерами антифосфолипидного синдрома (АФС) и системной красной волчанки (СКВ). АОН описан у больных с АФС и бессимптомных носителей антифосфолипидных антител [20]. АОН при СКВ встречается чаще, чем в популяции, и имеет мультифакторную природу (высокая активность СКВ, прием ГК, гиперкоагуляция и др. [22]).

У пациентов с диагностированными нарушениями коагуляции и развившимся АОН описаны случаи успешного длительного применения антикоагулянтной терапии [23–26]. В метаанализе, посвященном антикоагулянтной терапии АОН ГБК, P. Guo и соавт. [27] показали, что антикоагулянты предотвращают прогрессирование АОН при начале лечения на I–II стадии у пациентов с известными нарушениями коагуляции и не влияют на развитие и прогрессирование вторичного АОН (вследствие травм, приема ГК, употребления алкоголя и др.).

Имеются клинические наблюдения успешного лечения небольших когорт больных АОН с нарушениями коагуляции. Поэтому для объективизации данных целесообразно исследование тромбофилических и гипофибринолитических биомаркеров у всех пациентов с АОН. Хорошие результаты пожизненной антикоагулянтной терапии у пациентов с поло-

Маркеры тромбофилии и гипофибринолиза у пациентов с АОН
Markers of thrombophilia and hypofibrinolysis in patients with AON

Исследуемый фактор	Источник	Число больных с АОН	Тромбофилия	Комментарии
Протеин С	S.J. Glueck и соавт., 1997 [6]	31 пациент с АОН		У 12% пациентов отмечена резистентность к протеину С и у 6% – снижение его концентрации при идиопатическом АОН, у 8% – при вторичном АОН (прием ГК и употребление алкоголя)
	F.L. Garcia и соавт., 2013 [11]	24 пациента, из них 8 с идиопатическим АОН и 16 с вторичным		Дефицит протеина С имелся у 12,5% пациентов в группе идиопатического АОН и у 6,25% – в группе вторичного АОН
	S. Glueck и соавт., 1999 [15]	59 пациентов с АОН и 234 здоровых (194 ребенка и 40 взрослых) группы контроля		Резистентность к активации протеина С выявлена у 16% пациентов с вторичным АОН и у 3% в группе контроля (p=0,042)
	T. Chotaparhuti и соавт., 2009 [17]	55 пациентов, из них 40 (72,7%) с идиопатическим АОН, 10 (18,2%) с ГК-индуцированным АОН и 5 (9,1%) с пост-травматическим АОН ГБК		При идиопатическом АОН дефицит протеина С имелся у 7,5% пациентов, дефицит протеина С и S – у 1
	H. Piette-Jacques и соавт., 1997 [8]	Клинический случай		Дефицит протеина S у пациента с мультифокальным АОН
Протеин S	S.J. Glueck и соавт., 2001 [9]	36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля		Снижение концентрации протеина S <65% у 23% пациентов в группе АОН против 3% в группе контроля (p=0,007)
	F.L. Garcia и соавт., 2013 [11]	24 пациента, из них 8 с идиопатическим АОН и 16 с вторичным		Дефицит протеина S у 25% пациентов в группе идиопатического АОН и у 6,25% в группе вторичного АОН
	T. Chotaparhuti и соавт., 2009 [17]	55 пациентов, из них 40 (72,7%) с идиопатическим АОН, 10 (18,2%) с ГК-индуцированным АОН и 5 (9,1%) с пост-травматическим АОН ГБК		При идиопатическом АОН дефицит протеина S выявлен у 7,5% пациентов, дефицит протеинов С и S – у 1
	T. Kubo и соавт., 2000 [7]	Клинический случай		Врожденный дефицит антитромбина III у пациента с мультифокальным АОН
	F.L. Garcia и соавт., 2013 [11]	24 пациента, из них 8 с идиопатическим АОН и 16 с вторичным		Дефицит антитромбина III не обнаружен у пациентов с АОН
Антитромбин III	T. Chotaparhuti и соавт., 2009 [17]	55 пациентов, из них 40 (72,7%) с идиопатическим АОН, 10 (18,2%) с ГК-индуцированным АОН и 5 (9,1%) с пост-травматическим АОН ГБК		При идиопатическом АОН дефицит антитромбина III имелся у 5% пациентов
	S.G. Zalavras и соавт., 2002 [10]	72 пациента с АОН ГБК и 300 здоровых взрослых (группа контроля)		Мутация фактора V Лейдена у 18% пациентов с АОН против 4,6% в группе контроля
	F.L. Garcia и соавт., 2013 [11]	24 пациента, из них 8 с идиопатическим АОН и 16 с вторичным		Мутация G1691A в гене фактора V Лейдена не выявлена при идиопатическом АОН и обнаружена у 6,25% пациентов с вторичным АОН
	V.R. Attuda и соавт., 1999 [12]	61 пациент с болезнью Легга–Кальве–Пертеса и 296 детей без данного заболевания (группа контроля)		Мутация гена фактора V Лейдена наблюдалась у 4,9% пациентов с болезнью Легга–Кальве–Пертеса против 0,7% в группе контроля того же возраста (p=0,03)
	A. Bjorkman и соавт., 2005 [13]	38 пациентов с АОН коленного сустава (6 – с вторичным и 32 – с идиопатическим) и 282 здоровых взрослых (группа контроля)		Мутация гена фактора V Лейдена отмечена у 11 из 32 пациентов с АОН коленного сустава, что чаще, чем в популяции (p=0,0006)
Фактор V Лейдена (G1691A)	S. Glueck и соавт., 1999 [15]	59 пациентов с АОН и 234 здоровых (194 ребенка и 40 взрослых) группы контроля		Не выявлено различий по мутации фактора V Лейдена между группой пациентов с АОН и группой контроля
	S. Glueck и соавт., 2008 [16]	59 пациентов с АОН и 234 здоровых (194 ребенка и 40 взрослых) группы контроля		Гетерозиготность фактора V Лейдена обнаружена у 10% пациентов с вторичным АОН и не выявлена в группе контроля
	T. Chotaparhuti и соавт., 2009 [17]	55 пациентов, из них 40 (72,7%) с идиопатическим АОН, 10 (18,2%) с ГК-индуцированным АОН и 5 (9,1%) с пост-травматическим АОН ГБК		Мутация фактора V Лейдена имела у 1 из 40 пациентов с идиопатическим АОН
	S.J. Glueck и соавт., 2001 [9]	36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля		У пациентов с АОН отмечено смещение в сторону мутантного гена по сравнению с контрольной группой (p=0,014), концентрация гомостеина в крови у пациентов с АОН в 4 раза чаще была высокой, чем в
	MTHFR	S.J. Glueck и соавт., 2001 [9]	36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля	

Исследуемый фактор	Источник	Число больных с АОН	Комментарии
			группе контроля (20% против 5%; $p=0,05$) Не выявлено значимых различий по мутации гена MTHFR между группой пациентов с болезнью Легга–Кальве–Пертеса и группой контроля (32% против 2,6%)
VIII фактор свертывания	V.R. Arguda и соавт., 1999 [12] C. Glueck и соавт., 2008 [16] Т. Chotaparhuti и соавт., 2009 [17]	61 пациент с болезнью Легга–Кальве–Пертеса и 296 детей без данного заболевания (группа контроля) 59 пациентов с АОН и 234 здоровых (194 ребенка и 40 взрослых) группы контроля 55 пациентов, из них 40 (72,7%) с идиопатическим АОН, 10 (18,2%) с ГК-индуцированным АОН и 5 (9,1%) с посттравматическим АОН ГБК	Увеличение концентрации фактора VIII в крови $\geq 150\%$ обнаружено у 27% пациентов с идиопатическим АОН против 5% в группе контроля ($p=0,0004$) и у 26% пациентов с вторичным АОН против 8% в группе контроля ($p=0,011$) Повышение концентрации фактора VIII имелось у 7,5% пациентов с идиопатическим АОН
Мутация гена протромбина G20210A	C.G. Zalavras и соавт., 2002 [10] F.L. Garcia и соавт., 2013 [11] А. Vrojkman и соавт., 2005 [13]	72 пациента с АОН ГБК и 300 здоровых взрослых (группа контроля) 24 пациента, из них 8 с идиопатическим АОН и 16 с вторичным 38 пациентов с АОН коленного сустава (6 с вторичным и 32 с идиопатическим) и 282 здоровых взрослых (группа контроля)	Мутация гена протромбина выявлена у 8,7% пациентов с АОН против 2,6% в группе контроля Мутация G20210A не обнаружена у пациентов с идиопатическим и вторичным АОН Из 32 пациентов с АОН коленного сустава у 3 имелась мутация G20210A
АКЛ	C.J. Glueck и соавт., 2001 [9] R.A. Asherson и соавт., 1993 [19] А. V. Kotronilias и соавт., 1997 [20]	36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля 800 пациентов с СКВ, у 37 из которых развился АОН 40 пациентов с АОН ГБК	Обнаружены АКЛ (IgM и IgG) в крови пациенток с АОН после беременности у 27 (73%) из 37 пациенток с СКВ и АОН имелись положительные АКЛ В 37,5% случаев идиопатического АОН ГБК обнаружены АКЛ (IgG, IgM, IgA) в отсутствие СКВ
ВА	C.J. Glueck и соавт., 2001 [9]	36 пациентов с АОН и 235 здоровых (195 детей и 40 взрослых) группы контроля	В крови пациенток, у которых после беременности развился АОН, выявлен положительный ВА
Гипофибринолиз			
Полиморфизм гена РАI-1	C.J. Glueck и соавт., 2001 [9] C. Glueck и соавт., 1999 [15]	36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля 59 пациентов с АОН и 234 здоровых (194 ребенка и 40 взрослых) группы контроля	4G/4G гомозиготный ген чаще встречался в группе АОН, чем в группе контроля ($p=0,009$), концентрация РАI была в 10 раз выше у пациентов с АОН Гомозиготность 4G/4G выявлена у 41% пациентов с АОН против 20% в группе здоровых взрослых. У 61% пациентов с АОН отмечена высокая активность РАI-1 по сравнению с 5% в группе контроля. Наследственный гипофибринолиз, обусловленный мутацией гена 4G/4G, вероятно, является одной из основных причин возникновения первичного АОН
Повышение уровня ингибитора активатора плазминогена	C.J. Glueck и соавт., 1993 [18]	Клинический случай	АОН ГБК и головки плечевой кости у пациента 29 лет с гипофибринолизом
Апо(A) и Апо(B), соотношение Апо(B)/Апо(A)	C.J. Glueck и соавт., 2001 [9] S.H. Vaek и соавт., 2022 [14]	36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля числе 230 с идиопатическим, 293 с алкоголь-индуцированным, 132 с ГК-индуцированным. Группу контроля составили 366 пациентов с ОА тазобедренного сустава. Сравнение проводилось по концентрации Апо(B), Апо(A) и соотношению Апо(B)/Апо(A)	Концентрация Апо(A) в крови у пациентов с АОН была выше, чем в группе контроля (15 и 5 мг/дл соответственно; $p<0,0005$) Пациенты с идиопатическим АОН имели повышенные концентрации Апо(B) ($p=0,024$) и соотношения Апо(B)/Апо(A) ($p=0,008$). У больных с алкоголь-индуцированным АОН было значимо повышено соотношение Апо(B)/Апо(A) ($p=0,03$). У пациентов с ГК-индуцированным АОН уровень Апо(A) был значимо ниже, чем у пациентов с ОА ($p=0,004$)

Исследуемый фактор	Источник	Число больных с АОН	Комментарии
	Т. Нгага и соавт., 2007 [21]	112 пациентов после трансплантации почки и терапии ГК. У 20 из них развился АОН ГБК, у 92 – он не выявлен. Сравнение проводили по концентрации Апо(А) и его фенотипов	У пациентов, имеющих низкомолекулярный фенотип Апо(А), риск развития АОН ГБК повышен в 5,75 раза (95% ДИ 1,76–18,74; $p=0,0038$). Концентрация Апо(А) в плазме крови и одиночные нуклеотидные последовательности Апо(А) не имеют связи с развитием АОН ГБК

Примечание. Апо(В) – аполипопротеин (В); ДИ – доверительный интервал.

жительными тромбофилическими маркерами, по данным мировой литературы, являются косвенным подтверждением того, что в основе АОН у таких больных лежит тромбоз, а это вселяет надежду на позитивные отдаленные результаты лечения.

Дислипидемия

Известным фактором риска развития АОН является дислипидемия. Доказано увеличение риска развития АОН при гипертриглицеридемии, повышенном содержании липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [28–30] и увеличенном соотношении ЛПНП/липопротеинов высокой плотности [28]. В экспериментах на кроликах было продемонстрировано, что статины снижают риск развития ГК-индуцированного АОН [31, 32]. В крупном исследовании установлено, что прием статинов в течение 5 лет снижал риск возникновения АОН у пациентов, получавших терапию ГК (АОН отмечен в 1% случаев) [33], в то время как, по данным метаанализа, у пациентов, принимающих ГК, частота развития АОН составила 6,7% [34]. В другой работе доказано, что пациенты, принимавшие статины после декомпрессии очага АОН, через 3 года после операции имели больший процент хороших результатов по сравнению с больными, перенесшими только декомпрессию (84% против 58%) [35]. Роль статинов в развитии АОН изучалась у пациентов после трансплантации почки, принимавших ГК: из 338 пациентов, которым назначали статины, заболевание развилось у 15 (4,4%), а из 2543 больных, не получавших статины, – у 180 (7%). Авторы пришли к заключению, что назначение статинов не снижает частоту развития АОН [36]. Терапия, нейтрализующая один из важных факторов риска развития АОН, имеет высокий потенциал улучшения результатов консервативного лечения. Однако имеющиеся данные недостаточны для суждения об эффективности статинов. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку изолированного и комплексного применения этих препаратов в лечении ранних стадий АОН.

Маркеры метаболизма костной ткани

Для оценки изменений при АОН и эффективности консервативных и суставсберегающих хирургических методов лечения могли бы представлять интерес маркеры костного обмена, синтезируемые остеобластами и остеокластами [37]. Однако эти маркеры подвержены циркадным ритмам, имеют широкий внутрииндивидуальный и межиндивидуальный диапазон референсных значений, могут быть положительными при других заболеваниях суставов, что затрудняет интерпретацию полученных результатов [37–40]. Из всех известных маркеров костного обмена в клинической прак-

тике чаще используется β -CrossLaps (β -CTX), рекомендуемый для оценки результатов антиостеопоретической терапии и в качестве дополнительного диагностического метода при костной болезни Педжета [37, 39]. В целом маркеры костного обмена не получили широкого применения при остеопорозе и прочих поражениях костей (костных метастазах, болезни Педжета), при которых резорбция затрагивает большие области, что делает их малоприменимыми для диагностики и оценки результатов лечения АОН ввиду поражения небольшого участка кости.

Потенциальные маркеры-мишени целевой терапии и оценки эффективности лечения

Потенциально перспективными маркерами для диагностики и оценки результатов лечения АОН являются остеопротегерин (OPG), активатор рецептора ядерного фактора κ B (RANK), и его лиганд (RANKL), играющие ключевую роль в остеокластогенезе, резорбции и ремоделировании костной ткани [41–43]. OPG – растворимый рецептор, член суперсемейства фактора некроза опухоли α (ФНО α), является фактором, ингибирующим остеокластогенез [44]. Рецепторы к OPG расположены на остеобластах, лимфоцитах и преостеобластах [42]. RANKL является гликопротеином суперсемейства ФНО α , продуцируется остеобластами, эндотелиальными клетками и активированными Т-лимфоцитами, его экспрессия увеличивается под влиянием медиаторов воспаления: интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, ИЛ11, ФНО α [42, 44]. RANKL считается главным стимулятором дифференцировки остеокластов, увеличивает продолжительность их жизни за счет подавления апоптоза [42]. Повышение содержания RANKL в крови усиливает резорбцию кости. Следствием взаимодействия RANKL с рецептором RANK, расположенным на мембранах клеток-предшественников остеокластов, являются активация ядерного фактора Т-лимфоцитов (NFATc1), основного белка – инициатора резорбции костной ткани, и активация и дифференцировка клеток-предшественников остеокластов (моноцитов, макрофагов, преостеокластов) [42]. Активность остеокластогенеза, резорбции и ремоделирования костной ткани регулируется конкурентным связыванием лиганда с одним из рецепторов (OPG либо RANK).

В исследовании, посвященном определению в плазме крови и костной ткани из очага некроза OPG и RANKL у пациентов с ГК-индуцированным АОН, было показано наличие значимой связи между стадией заболевания и концентрацией этих маркеров [45]. В эту работу было включено 86 пациентов с ГК-индуцированным АОН II (n=21), III (n=39) и IV (n=26) стадий и 51 пациент без болезней костной ткани (группа контроля). Были выявлены различия в

концентрации в плазме крови OPG ($34,6 \pm 18,7$ против $12,0 \pm 5,4$ пг/мл; $p < 0,05$) и RANKL ($15,5 \pm 21,3$ против $2,5 \pm 2,9$ пг/мл; $p < 0,01$) между пациентами с АОН и группой контроля. Концентрации и OPG, и RANKL в плазме крови и очаге АОН статистически значимо различались у пациентов с II и III и с II и IV стадиями и не имели различий у пациентов с III и IV стадиями. Установлены статистически значимые различия в концентрации маркеров в группах пациентов без коллапса и с коллапсом субхондральной кости (для OPG: $22,5 \pm 9,8$ против $38,5 \pm 19,2$ пг/мл; $p < 0,01$ и для RANKL: $30,7 \pm 33,9$ против $11,3 \pm 13,3$ пг/мл; $p < 0,01$). Авторы заключили, что повышенные концентрации OPG в плазме крови характерны для поздних, а RANKL — для начальных стадий АОН, поэтому они могут быть потенциально пригодными для лабораторного определения стадии заболевания [45]. Активность системы OPG/RANK/RANKL при АОН изучена недостаточно, целесообразно проведение крупных исследований для оценки роли данных медиаторов в развитии и прогрессировании АОН, а также для поиска новых препаратов для лечения ранних стадий болезни.

К перспективным молекулам для диагностики АОН относят адипонектин [46], амилоид А [47] и α_2 -макроглобулин (А2М) [48]. Адипонектин является адипокином, продуцируемым преимущественно адипоцитами и остеобластами [46, 49]. По структуре он схож с ФНО α и участвует в энергетическом обмене, регулирует чувствительность к инсулину, оказывает антиоксидантный, антиатерогенный и противовоспалительный эффект, подавляет остеокластогенез и усиливает остеобластогенез, увеличивая костную массу [46, 49, 50]. В. Shuai и соавт. [51] продемонстрировали, что концентрация адипонектина в плазме крови больных АОН ГБК была значимо ниже, чем в группе контроля. Y. В. Yue и соавт. [46] выявили статистически значимые различия в концентрации адипонектина в плазме крови у больных АОН в зависимости от стадии болезни по Ficat: $8,13 \pm 0,19$ мг/мл при II стадии против $7,13 \pm 0,13$ мг/мл при III стадии ($p < 0,001$) и $6,69 \pm 0,12$ при IV стадии ($p < 0,001$). Различия между III и IV стадией были значимыми ($p < 0,001$). Концентрация адипонектина в группе контроля оказалась значимо выше, чем у пациентов с АОН ($9,18 \pm 1,33$ против $7,32 \pm 1,06$ мг/мл; $p < 0,001$). Таким образом, снижение концентрации адипонектина в плазме крови коррелирует с прогрессированием болезни, что теоретически можно использовать для лабораторной диагностики стадий АОН и оценки результатов консервативного лечения.

Сывороточный амилоид А (САА) относится к семейству острофазовых белков [47, 52]. В больших концентрациях он обнаруживается в печени, синтезируется макрофагами, хонд-

роцитами и адипоцитами [47]. САА является маркером воспаления и участвует в гомеостазе клеточного холестерина, стимулировании сигнальных каскадов и модуляции уровня межклеточного кальция [47, 53], а также в метаболизме холестерина при физиологических и воспалительных состояниях [54]. X. Peng и соавт. [47] обнаружили, что у пациентов с АОН, независимо от наличия факторов риска (ГК, алкоголь, травма), концентрация САА в сыворотке крови была статистически значимо выше, чем у здоровых лиц (150 против 20–50 мг/л; $p < 0,05$). Было показано, что САА *in vitro* ингибирует остеогенную и стимулирует адипогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (МСК КМ), а *in vivo* подавляет активность МСК КМ и приводит к снижению костеобразования. Авторы считают, что САА может стать одной из мишеней при консервативном лечении АОН.

А2М — внеклеточная макромолекула, ингибитор протеаз широкого спектра действия, выполняет функции переклочения протеолиза в сторону малых субстратов, облегчения миграции клеток, связывания цитокинов, факторов роста и поврежденных внеклеточных белков [55]. В воспаленном суставе А2М связан с моноцитами синовиальной жидкости, клетками синовиальной оболочки и периваскулярными клетками, концентрация А2М коррелирует со степенью воспаления [56, 57]. Z. N. Ghale-Noie и соавт. [48] обнаружили, что уровень А2М у пациентов с ГК-индуцированным АОН ГБК II–IV стадии и у больных АОН статистически значимо выше, чем у здоровых взрослых ($12,4 \pm 2,97$ против $0,5–0,9$ г/дл; $p < 0,0001$).

Таким образом, в настоящее время выделено несколько потенциально перспективных биомаркеров, всестороннее изучение которых будет способствовать лучшему пониманию патогенеза и формированию новых подходов к лечению АОН.

Заключение

1. Сочетание жалоб с наличием одного или нескольких факторов риска в анамнезе дает возможность заподозрить АОН.
2. Лабораторные методы диагностики позволяют выявлять у пациентов с АОН предрасположенность к тромбофилии и гиперхолестеринемии и при необходимости проводить их коррекцию.
3. Для улучшения понимания патогенеза и совершенствования терапевтических подходов к лечению целесообразно всестороннее изучение биомаркеров (адипонектин, САА, А2М, OPG, RANKL), сопряженных с развитием и прогрессированием АОН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bergman J, Nordström A, Nordström P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int*. 2019 May; 30(5):965-973. doi: 10.1007/s00198-018-04826-2. Epub 2019 Jan 9.
2. Мустафин РН. Аvascularный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование). *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(2):100-107. [Mustafin RN. Avascular Necrosis of Femoral Head in the Republic of Bashkortostan: a Clinical and Epidemiological Study. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2020;10(2):100-107 (In Russ.)].
3. Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *J Autoimmun*. 2020 Jun; 110:102460. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102460. Epub 2020 Apr 16.
4. Тихилов РМ, Шубняков ИИ, редакторы. Руководство по хирургии тазобедренного сустава. Том 1. Санкт-Петербург: РНИИТО им. Р. Р. Вредена; 2014. 368 с. [Tikhilov RM, Shubnyakov II, editors. Guidelines for hip joint surgery. Volume 1. Saint Petersburg: RNIITO im. R. R. Vredena; 2014. 368 p.]
5. Lespasio MJ, Sodhi N, Mont MA. Osteonecrosis of the Hip: A Primer. *Perm J*. 2019;23:18-100. doi: 10.7812/TPP/18-100.
6. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, et al.

- Thrombophilia and hypofibrinolysis: Pathophysiology of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Jan;(334):43-56.
7. Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, et al. Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 Sep;(378):306-11. doi: 10.1097/00003086-200009000-00041.
8. Pierre-Jacques H, Glueck CJ, Mont MA, Hungerford DS. Familial heterozygous protein-S deficiency in a patient who had multifocal osteonecrosis. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1997 Jul;79(7):1079-84. doi: 10.2106/00004623-199707000-00017.
9. Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, et al. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 May;(386):19-33. doi: 10.1097/00003086-200105000-00004.
10. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Factor V Leiden and prothrombin gene mutations in femoral head osteonecrosis. *Thromb Haemost.* 2002 Jun;87(6):1079-80.
11. Garcia FL, Ramalli Junior EL, Picado CHF. Coagulation disorders in patients with femoral head osteonecrosis. *Acta Ortop Bras.* 2013 Jan;21(1):43-5. doi: 10.1590/S1413-78522013000100009.
12. Arruda VR, Belangero WD, Ozelo MC, et al. Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop.* 1999 Jan-Feb;19(1):84-7.
13. Bjorkman A, Burtscher IM, Svensson PJ, et al. Factor V Leiden and the prothrombin 20210A gene mutation and osteonecrosis of the knee. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005 Feb;125(1):51-5. doi: 10.1007/s00402-004-0760-8. Epub 2004 Nov 18.
14. Baek SH, Kim KH, Lee WK, et al. Abnormal Lipid Profiles in Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: A Comparison with Osteoarthritis Using Propensity Score Matching. *J Bone Joint Surg Am.* 2022 Apr 6;104(Suppl 2):19-24. doi: 10.2106/JBJS.20.00520.
15. Glueck C, Fontaine R, Gruppo R, et al. The Plasminogen Activator Inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Sep;(366):133-46. doi: 10.1097/00003086-199909000-00017.
16. Glueck C, Freiberg R, Wang P. Heritable thrombophilia-hypofibrinolysis and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 May;466(5):1034-40. doi: 10.1007/s11999-008-0148-0. Epub 2008 Mar 19.
17. Chotanaphuti T, Heebthamai D, Chuwong M, Kanchanarook K. The prevalence of thrombophilia in idiopathic osteonecrosis of the hip. *J Med Assoc Thai.* 2009 Dec;92 Suppl 6:S141-6.
18. Glueck CJ, Glueck HI, Mieczkowski L, et al. Familial high plasminogen activator inhibitor with hypofibrinolysis, a new pathophysiological cause of osteonecrosis? *Thromb Haemost.* 1993 May 3;69(5):460-5.
19. Asherson RA, Liote F, Page B, et al. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993 Feb;20(2):284-8.
20. Korompilias AV, Gilkeson GS, Ortel TL, et al. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Dec;(345):174-80.
21. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, et al. Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. *J Rheumatol.* 2007 Mar;34(3):516-22.
22. Hussein S, Suitner M, Beland-Bonenfant S, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2018 Oct;45(10):1462-1476. doi: 10.3899/jrheum.170837. Epub 2018 Jul 1.
23. Haydock MM, Elhamdani S, Alsharedi M. Long-term direct oral anticoagulation in primary osteonecrosis with elevated plasminogen activation inhibitor. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019 Feb 4;7:2050313X19827747. doi: 10.1177/2050313X19827747. eCollection 2019.
24. Jarman MI, Lee K, Kanevsky A, et al. Case report: primary osteonecrosis associated with thrombophilia-hypofibrinolysis and worsened by testosterone therapy. *BMC Hematol.* 2017 Mar 27;17:5. doi: 10.1186/s12878-017-0076-x. eCollection 2017.
25. Fu W, Liu B, Wang B, Zhao D. Early diagnosis and treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* 2019 May;43(5):1083-1087. doi: 10.1007/s00264-018-4011-y. Epub 2018 Jun 6.
26. Glueck CJ, Freiberg RA, Wissman R, Wang P. Long term anticoagulation (4-16 years) stops progression of idiopathic hip osteonecrosis associated with familial thrombophilia. *Adv Orthop.* 2015;2015:138382. doi: 10.1155/2015/138382. Epub 2015 Jan 29.
27. Guo P, Gao F, Wang Y, et al. The use of anticoagulants for prevention and treatment of osteonecrosis of the femoral head: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;96(16):e6646. doi: 10.1097/MD.0000000000006646.
28. Yu X, Zhang S, Zhang B, Dai M. Relationship of idiopathic femoral head necrosis with blood lipid metabolism and coagulation function: A propensity score-based analysis. *Front Surg.* 2023 Jan 6;9:938565. doi: 10.3389/fsurg.2022.938565. eCollection 2022.
29. Zeng X, Zhan K, Zhang L, et al. The impact of high total cholesterol and high low-density lipoprotein on avascular necrosis of the femoral head in low-energy femoral neck fractures. *J Orthop Surg Res.* 2017 Feb 17;12(1):30. doi: 10.1186/s13018-017-0532-0. 30. Mogensen SS, Schmiegelow K, Grell K, et al. Hyperlipidemia is a risk factor for osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2017 May;102(5):e175-e178. doi: 10.3324/haematol.2016.160507. Epub 2017 Feb 16.
31. Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, et al. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 May;466(5):1054-8. doi: 10.1007/s11999-008-0189-4. Epub 2008 Mar 19.
32. Yang Z, Liu H, Li D, et al. The efficacy of statins in preventing glucocorticoid-related osteonecrosis in animal models: A meta-analysis. *Bone Joint Res.* 2016 Sep;5(9):393-402. doi: 10.1302/2046-3758.59.2000500.
33. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 May;(386):173-8. doi: 10.1097/00003086-200105000-00022.
34. Mont MA, Pivec R, Banerjee S, et al. High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review. *J Arthroplasty.* 2015 Sep;30(9):1506-1512.e5. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036. Epub 2015 Apr 8.
35. Yin H, Yuan Z, Wang D. Multiple drilling combined with simvastatin versus multiple drilling alone for the treatment of avascular osteonecrosis of the femoral head: 3-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Aug 15;17(1):344. doi: 10.1186/s12891-016-1199-0.
36. Ajmal M, Matas AJ, Kuskowski M, Cheng EY. Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? *Orthop Clin North Am.* 2009 Apr;40(2):235-9. doi: 10.1016/j.oocl.2009.01.004.
37. Funck-Brentano T, Biver E, Chopin F, et al. Clinical utility of serum bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis therapy monitoring: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Oct;41(2):157-69. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.01.005. Epub 2011 Apr 19.
38. Bhattoa HP, Cavalier E, Eastell R, et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and β -CTX in blood. *Clin Chim Acta.* 2021 Apr;515:16-20. doi: 10.1016/j.cca.2020.12.023. Epub 2020 Dec 28.
39. Cavalier E, Eastell R, Jørgensen NR, et al. A Multicenter Study to Evaluate Harmonization of Assays for C-Terminal Telopeptides of Type I Collagen (β -CTX): A Report from the IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism (C-BM). *Calcif Tissue Int.* 2021 Jun;108(6):785-797. doi: 10.1007/s00223-021-00816-5. Epub 2021 Mar 4.
40. Chubb SAP, Vasikaran SD. Measurement and Clinical Utility of β -CTX in Serum and Plasma. *Adv Clin Chem.* 2017;81:97-134. doi: 10.1016/bs.acc.2017.01.003. Epub 2017 Feb 16.
41. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. *Front Immunol.* 2014 Oct 20;5:511. doi: 10.3389/fimmu.2014.00511. eCollection 2014.

42. Аганов ДС, Тыренко ВВ, Цыган ЕН и др. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены & Клетки*. 2014; XI(4):50-52. [Aganov DS, Tyrenko VV, Tsygan EN, Toporkov MM, Bologov SG. The role of cytokine system RANKL/RANK/OPG in the regulation of bone metabolism. *Geny & Kletki*. 2014;XI(4):50-52. (In Russ.)].
43. Xiong MY, Liu LQ, Liu SQ, et al. Effects of osteoprotegerin, RANK and RANKL on bone destruction and collapse in avascular necrosis femoral head. *Am J Transl Res*. 2016 Jul 15;8(7):3133-40. eCollection 2016.
44. Kovacs B, Vajda E, Nagy EE. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 19;20(18):4653. doi: 10.3390/ijms20184653.
45. He MC, Zhang J, Chen XJ, et al. Osteoclastic activity was associated with the development of steroid-induced osteonecrosis of femoral head. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2020 Dec;48(1):1036-1046. doi: 10.1080/21691401.2020.1774596.
46. Yue YB, Liu X, Wei BF. Attenuated serum adiponectin levels are associated with disease severity in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Pain Res*. 2017 Oct 3;10:2387-2393. doi: 10.2147/JPR.S143036. eCollection 2017.
47. Peng X, Ma Y, Wang Q, et al. Serum Amyloid A Correlates With the Osteonecrosis of Femoral Head by Affecting Bone Metabolism. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 18;12:767243. doi: 10.3389/fphar.2021.767243. eCollection 2021.
48. Ghale-Noie ZN, Hassani M, Kachooei AR, Kerachian MA. High Serum Alpha-2-Macroglobulin Level in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head. *Arch Bone Jt Surg*. 2018 May;6(3):219-224.
49. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004 Oct;35(4):842-9. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.008.
50. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone*. 2003 Oct;33(4):646-51. doi: 10.1016/s8756-3282(03)00237-0.
51. Shuai B, Shen L, Yang YP, et al. Low plasma adiponectin as a potential biomarker for osteonecrosis of the femoral head. *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2151-5. doi: 10.3899/jrheum.100342. Epub 2010 Aug 3.
52. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the Gut Microbial Ecosystem in Inflammatory Bowel Diseases. *Nature*. 2019 May;569(7758):655-662. doi: 10.1038/s41586-019-1237-9. Epub 2019 May 29.
53. Husebekk A, Skogen B, Husby G, Marhaug G. Transformation of Amyloid Precursor SAA to Protein AA and Incorporation in Amyloid Fibrils In Vivo. *Scand J Immunol*. 1985 Mar;21(3):283-7. doi: 10.1111/j.1365-3083.1985.tb01431.x.
54. Sack GH Jr. Serum amyloid A – a review. *Mol Med*. 2018 Aug 30;24(1):46. doi: 10.1186/s10020-018-0047-0.
55. Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-Macroglobulin in Inflammation, Immunity and Infections. *Front Immunol*. 2021 Dec 14;12:803244. doi: 10.3389/fimmu.2021.803244. eCollection 2021.
56. Ekerot L, Ohlsson K. Immunoreactive Alpha 2-Macroglobulin in Rheumatoid Synovial Membrane. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1982;16(3):293-4. doi: 10.3109/02844318209026222.
57. Flory ED, Clarris BJ, Muirden KD. Deposits of Alpha 2M in the Rheumatoid Synovial Membrane. *Ann Rheum Dis*. 1982 Oct;41(5):520-6. doi: 10.1136/ard.41.5.520.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.05.2024/01.08.2024/05.08.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бялик В.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

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

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Бялик А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

Капитонов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-0454-0974>

Горелова А.И. <https://orcid.org/0009-0009-5068-3536>

Хроническая боль и витамины группы В

Зонова Е.В.¹, Алексеева Л.И.^{2,3}, Лиля А.М.^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Хроническая боль (ХБ) влияет на качество жизни, увеличивает риск возникновения неинфекционных заболеваний и смертности. Боль вариабельна, и различные механизмы ее развития определяют тактику ведения пациента. Изучение патогенеза различных видов боли может служить предпосылкой для разработки более эффективных подходов к лечению. Внедрение в клиническую практику комбинаций препаратов позволяет получить лучший ответ на лечение при использовании меньших доз, что уменьшает лекарственную нагрузку и потенциальную токсичность.

В обзоре представлены исследования, в которых рассматриваются вопросы повышения эффективности терапии ХБ за счет включения в схему лечения адьювантов, в частности комплекса витаминов группы В.

Ключевые слова: хроническая боль; тиамин; пиридоксин; цианокобаламин; остеоартрит; адьюванты.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Зонова ЕВ, Алексеева ЛИ, Лиля АМ. Хроническая боль и витамины группы В. Современная ревматология. 2025;19(1):91–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-91-97

Chronic pain and group B vitamins

Zonova E.V.¹, Alekseeva L.I.^{2,3}, Lila A.M.^{2,3}

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹52, Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Chronic pain (CP) impairs quality of life and increases the risk of non-communicable diseases and mortality. Pain is variable, and different mechanisms of its development determine the tactics of patient treatment. Researching pathogenesis of different types of pain can serve as a prerequisite for the development of more effective treatment approaches. The introduction of drug combinations into clinical practice enables a better response to treatment with lower doses, thereby reducing drug burden and potential toxicity.

The review presents studies that address the question of how the efficacy of chronic pain therapy can be increased by including adjuvants in the treatment regimen, particularly a vitamin B complex.

Keywords: chronic pain; thiamine; pyridoxine; cyanocobalamin; osteoarthritis; adjuvants.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Zonova EV, Alekseeva LI, Lila AM. Chronic pain and group B vitamins. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):91–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-91-97

Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) определила боль как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей [1, 2].

Распространенность боли у населения земного шара составляет от 20 до 33% [3]. В России острая боль в пояснице диагностируются примерно у 10% жителей, причем у 40% из них боль становится хронической, что ухудшает качество жизни и сопряжено со значительной финансовой нагрузкой на систему здравоохранения, поскольку, в отличие, например, от остеоартрита (ОА), такая боль встречается примерно с

одинаковой частотой во всех возрастных группах с преобладанием у трудоспособного населения [4, 5].

Хроническая боль (ХБ) не только влияет на качество жизни, но и увеличивает риск неинфекционных заболеваний. По последним данным, в США уровень заболеваемости ХБ составил 6,3%, что выше, чем заболеваемость сахарным диабетом, депрессией и артериальной гипертензией. Кроме того, в многочисленных исследованиях показана более высокая смертность при ХБ. В США для определения риска смертности при ХБ были проанализированы данные Национального опроса о состоянии здоровья и Национального индекса смертности. В исследование вошло 245 899 776 лиц,

20% из которых сообщили о наличии ХБ, а 8% дополнительно указали на наличие связанного с ХБ ограничения физической активности (ХБОА). В обеих группах оказались более высокими показатели смертности (при ХБ – 5,55%, при ХБОА – 8,79%) по сравнению с таковыми при отсутствии боли. Коэффициенты риска смертности у пациентов с ХБ и ХБОА были соответственно в 2 и 2,5 раза выше, чем у лиц без этой патологии. Коррекция образа жизни и психосоциальных факторов при ХБ и ХБОА снижала риск смертности, однако у таких пациентов он оставался выше по сравнению с теми, кто не имел ХБ [4–6].

Коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, хронические болезни дыхательной системы увеличивают показатели летальных исходов при наличии сопутствующей ХБ. Пациенты с ХБ чаще страдают от ожирения, разнообразных психоастенических состояний (депрессия, тревожность, нарушения сна), имеют низкий уровень физической активности и вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем) [6]. Учитывая связь ХБ с другими болезнями, образом жизни, психосоциальными факторами, смертностью, разработка и обоснование методов профилактики и контроля ХБ представляются важной стратегией улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности.

Гетерогенность боли определяется многоплановыми взаимодействиями триггеров с биологическими, психологическими, социальными факторами [7], что формирует ее разнообразные механизмы. Боль вариабельна, а различия природы боли влияют на адекватность ее оценки и терапевтические подходы.

Боль опосредует связь между первичным заболеванием и исходами патологического состояния. Злоупотребление анальгетиками приводит к привыканию, зависимости, органным нежелательным явлениям (НЯ). Появление новых терапевтических направлений контроля боли, усовершенствование систем доставки лекарственных препаратов, разработка схем адьювантной терапии и нефармакологических подходов имеют важное значение для изменения характера течения основного заболевания, качества и прогноза жизни страдающего пациента [8].

С позиций современных исследований и клинических подходов боль в зависимости от этиологии классифицируется как ноцицептивная, невропатическая, ноципластическая. В основе каждого эпизода боли может лежать несколько механизмов, а уточнение категорий боли будет способствовать более эффективному выбору тактики терапии. Воспалительная боль является одним из характерных подтипов ноцицептивной боли. Распространенность невропатической боли возрастает у пациентов с хроническими заболеваниями, она характеризуется устойчивостью и плохой реакцией на анальгетики, что приводит к формированию расстройств нейropsychической сферы, таких как депрессия и тревога, снижающих ответ на обезболивающую терапию [8].

В 2016 г. предложена концепция ноципластической боли, которая возникает при хронических заболеваниях, сопровождающихся болью, не связанной с четкой активацией ноцицептивных рецепторов или достоверной невропатией, но демонстрирующей клинические признаки, указывающие на изменение ноцицептивной функции [8, 9]. Среди пяти категорий ноципластической боли первичная хроническая скелетно-мышечная боль занимает особое место из-за сложности

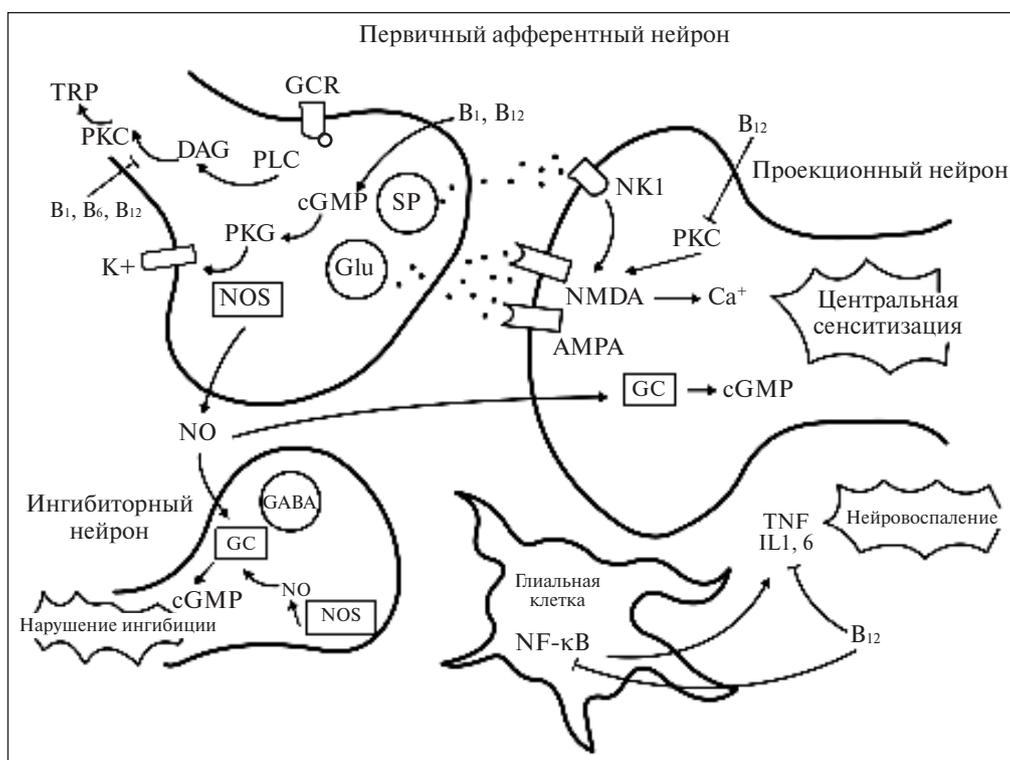
развития, зависимости от множества факторов, которые способствуют ее прогрессированию и формируют субтип большого, трудного для лечения.

Вариабельность боли, связанная с биологическими, психологическими и социальными факторами, вызывает необходимость применения мультидисциплинарных подходов к лечению. Терапия основного заболевания имеет решающее значение. Но при ХБ требуется индивидуальный подход из-за сложности самой боли и риска развития НЯ, вызванных обезболивающей терапией. Традиционные методы лечения широко используются в клинической практике, механизм их действия хорошо изучен и позволяет обосновать их применение для облегчения боли. Неопиоидные средства назначаются чаще всего благодаря надежности формирования клинического ответа, эффективности при различных видах боли и относятся к препаратам первой линии для лечения воспалительной, послеоперационной боли, острой боли и ХБ с вовлечением опорно-двигательного аппарата [10–13].

Боль – сложное сенсорное и эмоциональное состояние с ноцицептивными, ноципластическими и невропатическими компонентами, поэтому давно обсуждается роль нейротропных витаминов группы В – ВГВ (В₁ – тиамин, В₆ – пиридоксин и В₁₂ – цианокобаламин) в качестве модуляторов воспаления и боли. Новые данные свидетельствуют об их терапевтическом потенциале при различных видах боли. Нейротропные ВГВ имеют чрезвычайно важное значение для контроля ноцицептивных реакций и анальгезии. Посредством различных механизмов эти витамины регулируют несколько воспалительных и нейронных медиаторов при ноцицептивной и невропатической боли. Некоторые из этих процессов включают направленную активацию нисходящей модуляторной системы боли, а в определенных внутриклеточных путях способствуют формированию противовоспалительных, антиоксидантных и регенеративных эффектов в нервной системе. Более того, последние данные указывают на антиноцицептивное, антиаллодиническое и антигипералгезическое действие комбинации этих витаминов, а также на их синергические эффекты с известными анальгетиками. Поэтому понимание того, как витамины В₁, В₆ и В₁₂ влияют на несколько ноцицептивных механизмов, необходимо при лечении различных болевых состояний.

Тиамин, пиридоксин и цианокобаламин – группа водорастворимых соединений, играющих важную роль в функционировании периферической нервной системы [14]. Эффективность указанных молекул в лечении боли и воспаления усиливается при их совместном использовании с обезболивающими средствами в качестве адьювантов при ревматических и неврологических заболеваниях [15]. Среди механизмов усиления влияния на боль при комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с ВГВ рассматриваются: увеличение продукции трансмисмиттеров как модуляторов боли, регуляция антиоксидантного ответа, воспаления, прямое влияние на активацию аденозиновых рецепторов в ноцицептивных нейронах ганглиев дорсальных корешков [16–18].

А.М. Paez-Hurtado и соавт. [18] представили модель внутриклеточных механизмов влияния ВГВ на ноцицептивные пути (см. рисунок). Тиамин и кобаламин могут снижать возбудимость через путь GMP в ноцицептивных афферентных нейронах. Посредством этого механизма уменьшается вероят-



Модель внутриклеточных механизмов влияния ВГВ на ноцицептивные пути [18]

AMPA – рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; cGMP – циклический гуанозинмонофосфат; DAG – диацилглицерин; GC – гуанилатциклаза; GCR – рецепторы, связанные с G-белком; Glu – глутамат; IL – интерлейкин; NK – рецептор нейрокинаина; NMDA – рецептор N-метил-D-аспартата; NO – оксид азота; NOS – синтаза оксида азота; NF- κ B – ядерный фактор каппа B; PKC – протеинкиназа C; PKG – протеинкиназа G; PLC – фосфолипаза C; SP – субстанция P; TNF – фактор некроза опухоли; TRP – транзитный рецепторный потенциалный катионный канал

A model of intracellular mechanisms of action of B vitamins on nociceptive pathways [18]

AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor;

cGMP – cyclic guanosine monophosphate; DAG – diacylglycerol; GC – guanylate cyclase; GCR – G-protein coupled receptors;

Glu – glutamate; IL – interleukin; NK – neurokinin receptor; NMDA – N-methyl-D-aspartate receptor; NO – nitric oxide;

NOS – nitric oxide synthase; NF- κ B – nuclear factor kappa B; PKC – protein kinase C; PKG – protein kinase G; PLC – phospholipase C; SP – substance P; TNF – tumor necrosis factor; TRP – transient receptor potential cation channel

ность формирования периферической сенситизации после повреждения тканей. Кобаламин участвует в модуляции нейровоспаления через астроциты и микроглию, блокируя активность протеинкиназы C и фосфорилирование NMDA-рецепторов в проекционных нейронах. Указанные механизмы обеспечивают регулирование ХБ.

Модуляция боли осуществляется разными путями, что свидетельствует о неоднозначности механизмов ее формирования и возможностях разных фармакологических подходов. Восприятие боли опосредовано нейрохимическими изменениями в центральной и периферической нервной системе. Каждый нейротропный ВГВ играет определенную роль в регенерации и росте нервов. Витамин В₁ действует преимущественно как антиоксидант, осуществляет многие клеточные процессы: синтез предшественников нуклеиновых кислот, миелина, нейротрансмиттеров [19, 20]. Исследования витамина В₁ в качестве потенциального обезболивающего средства продолжаются и демонстрируют связь его уровня в сыворотке крови с выраженностью боли [21]. Витамин В₆ нормализует метаболизм нервной ткани, витамин В₁₂ в значительной мере влияет на восстановление нейронов, поддержание миелиновых оболочек.

Описаны и центральные механизмы действия ВГВ на боль. Пиридоксин (витамин В₆) изолированно или в сочетании с тиаминном (витамин В₁) или цианокобаламином (витамин В₁₂) вызывает увеличение синтеза или секреции серотонина в фокусных областях головного мозга с последующей регуляцией интенсивности болевых ощущений [22, 23]. Спиноталамический тракт рассматривается как важный восходящий путь распространения боли и область приложения обезболивающего действия ВГВ. Эта гипотеза нашла подтверждение в экспериментальных исследованиях, которые демонстрируют увеличение ингибирования афферентных ноцицептивных нейронов в спинном мозге и снижение реакции нейронов таламуса на ноцицептивную стимуляцию [24–26].

После появления «опиоидной эпидемии» поиск эффективных методов лечения боли направлен на обеспечение безопасности лечения. Продолжаются экспериментальные и клинические исследования, посвященные созданию новых молекул и сочетаний известных терапевтических препаратов. Механизмы влияния цианокобаламина на боль обеспечивают его синергизм с другими обезболивающими препаратами, прямое влияние на циклооксигеназу и воздействие на регенерацию нервов [27]. Комбинация нейро-

тропных ВГВ демонстрирует более выраженный обезболивающий эффект, имеет меньшую токсичность, чем использование монопрепаратов в дозах, позволяющих достигнуть анальгезии [28, 29].

Применение комбинации препаратов дает возможность получить лучший ответ при назначении меньших доз лекарственных веществ. При совместном использовании двух или более соединений с различными механизмами действия результат достигается за счет синергизма. Пиридоксин, тиамин, цианокобаламин усиливают противовоспалительную активность НПВП, что доказано многочисленными исследованиями при различных видах скелетно-мышечной боли, в послеоперационном периоде после эндопротезирования суставов [15, 30]. Этот подход позволяет уменьшить риск возникновения НЯ [31], что имеет особое значение для пациентов старших возрастных групп.

Эффективность и безопасность комбинации нескольких лекарственных препаратов подтверждаются данными клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов с высоким уровнем доказательности [26]. Имеются веские аргументы в пользу синергического повышения эффективности обезболивающего эффекта при сочетании ВГВ с опиоидами за счет широкого спектра механизмов, в том числе высвобождения эндогенных медиаторов, которые активируют опиоидные рецепторы [32].

Добавление ВГВ к НПВП в 2 раза сокращает продолжительность лечения острой боли и обострения ХБ, что продемонстрировано в фазе IIb клинического исследования P. Delgado-García и соавт. [26], которое включало 170 пациентов. Применение декскетопрофена в виде монотерапии и в комплексе с тиамином, пиридоксином и цианокобаламином продемонстрировало значимо лучшую эффективность и переносимость комбинированного лечения по сравнению с монотерапией.

В 2020 г. в журнале Американской академии медицины боли *Pain Medicine* был опубликован систематический обзор и метаанализ 4 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых оценивалась эффективность комбинированного применения ВГВ (В₁, В₆, В₁₂) и диклофенака при боли в нижней части спины (БНС) у 1207 пациентов. Авторы пришли к выводу, что в лечении острой или обострения хронической БНС комбинированная терапия диклофенаком и ВГВ более эффективна, чем монотерапия диклофенаком. Наиболее значимый эффект наблюдался в отношении продолжительности лечения: курсовая потребность в НПВП снизилась в 2 раза. Между группами не выявлено значимых различий в частоте развития НЯ, что свидетельствует о безопасности добавления ВГВ (В₁, В₆, В₁₂) к НПВП [33].

В клинических рекомендациях «Скелетно-мышечные (неспецифические) БНС» [34] указано, что при острой неспецифической БНС для усиления противоболевого действия в дополнение к НПВП следует назначать ВГВ (витамины В₁ в комбинации с витаминами В₆ и/или В₁₂).

Исследования, посвященные улучшению результатов лечения боли, в большей степени касаются различных неврологических синдромов, но отдельные общетерапевтические и ревматологические заболевания также изучаются в связи со сложностью терапии состояний, ассоциированных с возрастом. Преимущества комбинированной терапии при различных видах боли рассматриваются в крупнейшем аналитическом обзоре А.М. Paez-Hurtado и соавт. [35], включающем

21 РКИ, открытые многоцентровые наблюдательные исследования и экспериментальные работы. На основании имеющихся данных авторы рекомендуют использование адъювантной терапии и указывают на необходимость новых исследований для обоснования доз компонентов терапии и определения продолжительности использования препаратов при смешанных типах боли, требующих специфического воздействия.

В клинических сравнительных исследованиях анализируется эффективность комбинации различных НПВП и комплекса ВГВ для усиления обезболивающего эффекта традиционной терапии у пациентов с ОА, в том числе при сочетании с другими синдромами, например с хронической БНС [36–38]. Интерес к таким исследованиям в последнее время возрастает.

В ряде работ изучалась роль ВГВ в лечении ОА. Японское популяционное исследование ROAD (n=827) с высоким уровнем статистической значимости продемонстрировало протективное влияние ВГВ на прогрессирование ОА, которое оценивалось по степени сужения суставной щели и формированию остеофитов. S. Muraki и соавт. [39] обосновали профилактический и лечебный эффект ВГВ при ОА.

При изучении механизмов патогенеза ОА продемонстрирована роль иммунорегуляторных метаболитов и аномальных иммунных реакций в хрящевом микроокружении. Под влиянием витамина В₁ при ОА заметно уменьшается продукция хемокина CCL2, мощного медиатора, преимущественно продуцируемого в синовиальных макрофагах, влияющего на прогрессирование ОА и выработку матриксной металлопротеиназы (ММП) 13 — основного фермента, ответственного за деградацию хряща. Данные метаболомных исследований находят подтверждение в снижении скорости прогрессирования остеофитов при экспериментальном ОА, которая оценивалась методом трехмерной реконструктивной микрокомпьютерной томографии [21].

Механизмы влияния витамина В₆ на прогрессирование ОА разнообразны. Установлена роль тиамина в регуляции воспаления, индуцированного интерлейкином (ИЛ) 1β, экспрессии ферментов, участвующих в деградации внеклеточного матрикса (ММП3, ADAMTS4). Под действием витамина В₆ повышается уровень коллагена II типа и агрекана наряду с подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов — ИЛ6 и фактора некроза опухоли α. Эффективное подавление воспаления, ограничение структурных изменений внеклеточного матрикса и снижение скорости апоптоза рассматриваются как важные эффекты тиамина при ОА [40].

В проспективном РКИ (n=130) показано преимущество комбинации комплекса витаминов В₁, В₆, В₁₂ с диклофенаком у пациентов с ОА по скорости воздействия на боль, ее интенсивность, функциональный статус пациента по опроснику WOMAC и индексу Лекена [41]. Авторы рассматривают применение адъювантной терапии как перспективное направление лечения ОА, которое обеспечивает благоприятный результат при снижении дозы НПВП, что может способствовать уменьшению риска НЯ. Комбинация НПВП и комплекса ВГВ может быть рекомендована как более эффективный подход по сравнению с монотерапией обезболивающим препаратом у пациентов с воспалительной болью, в том числе в случаях, когда планируется эндопротезирование суставов [37].

Сокращение продолжительности фармакотерапии открывает дополнительные возможности для снижения риска

НЯ и восстановления трудоспособности [42, 43]. В клинической практике при ОА наблюдалось уменьшение параартикулярного воспаления, сроков купирования боли и потребности в НПВП на фоне комбинации обезболивающего лечения с ВГВ [44]. Снижение дозы и длительности приема НПВП способствует уменьшению риска развития сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений, что имеет чрезвычайно важное значение для клинической практики [45].

Потенциальное уменьшение потребности в НПВП при их использовании в комбинации с ВГВ является убедительным аргументом в пользу адьювантного подхода в лечении боли, в том числе при ОА. Комбинации ВГВ широко применяются при различных неврологических и других заболеваниях. Один из комбинированных препаратов ВГВ – Мильгамма® – содержит растворы тиамин гидрохлорида 100 мг, пиридоксина гидрохлорида 100 мг, цианокобаламина 1,0 мг и лидокаина гидрохлорида 20 мг и вводится по 2 мл внутримышечно 1 раз в день. Для уменьшения интенсивности боли после инъекций в Мильгамму добавлен местный анестетик лидокаин, что делает инъекцию менее болезненной. Это было подтверждено в сравнительном исследовании, в котором изучалась болезненность инъекций ВГВ, содержащих и не содержащих лидокаин [46]. Успешное применение этого препарата продемонстрировано в отечественном многоцентровом исследовании МИНЕРВА (Мильгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Алгетических синдромах) [47]. Из 619 включенных в исследование пациентов более 70% отметили отличный и хороший результат терапии. Аналогичные данные получены в пилотном открытом клиническом исследовании 99 пациентов с ОА и БНС [36].

В рандомизированном открытом сравнительном исследовании оценивалась эффективность препарата Мильгамма при острой БНС. В этом исследовании участвовали 60 пациентов с острой болью в спине, связанной с неспецифическими скелетно-мышечными причинами или дискогенной радикулопатией. Все пациенты были рандомизированы в три терапевтические группы: 1) монотерапия диклофенаком 75 мг в виде внутримышечных (в/м) инъекций 1 раз в день; 2) монотерапия Мильгаммой 2 мл в виде в/м инъекций 1 раз в день; 3) комбинированная терапия диклофенаком 75 мг в/м и Мильгаммой 2 мл в/м 1 раз в день. Лечение проводилось амбулаторно в течение 10 дней. Значимое снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале отмечалось со 2-го дня лечения в группах монотерапии и уже с 1-го дня в группе комбинированного применения препаратов. Через 10 дней после начала терапии регресс БНС отметили 45% пациентов в группе Мильгаммы, 35% в группе диклофенака и 70% в группе комбинированного лечения. Авторы сделали вывод, что комбинированная терапия Мильгаммой + НПВП может сократить сроки лечения, а также позволяет обсуждать применение более низких доз НПВП для купирования неспецифической скелетно-мышечной боли [48].

Таким образом, изучение новых методов контроля боли является актуальной задачей в связи с социальной значимостью болевых синдромов и сопряженных с ними заболеваний. Использование комплексного подхода, основанного на доказательствах эффективности адьювантных комбинаций, дает возможность оптимизировать результаты лечения боли в клинической практике и улучшить качество жизни пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1; 161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):53-59. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
- WHO. Musculoskeletal Conditions. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>. Published 2019. 2020
- Парфенов ВА, Яхно НН Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. [Parfenov VA, Yakhno NN Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2): 4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
- Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыроегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012; (3):10-14. [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syroegin AV. The results of the open multicenter MERIDIAN study on the assessment of the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;(3): 10-14. (In Russ.)].
- Ray BM, Kelleran KJ, Fodero JG, Harvell-Bowman LA. Examining the Relationship Between Chronic Pain and Mortality in U.S. Adults. *J Pain*. 2024 Oct;25(10):104620. doi: 10.1016/j.jpain.2024.104620. Epub 2024 Jun 26.
- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289): 2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21) 00393-7.
- Cao B, Xu Q, Shi Y, et al. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; Jun 8;9(1):155. doi: 10.1038/s41392-024-01845-w.
- Dydyk AM, Givler A. Central Pain Syndrome. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
- Aldamluji N, Burgess A, Pogatzki-Zahn E, et al. PROSPECT guideline for tonsillectomy: systematic review and procedure-specific post operative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021 Jul;76(7):947-961. doi: 10.1111/anae.15299. Epub 2020 Nov 17.
- Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, et al. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):58-68. doi: 10.7326/M16-0570. Epub 2016 Nov 1.
- Qaseem A, McLean RM, O'Gureket D, et al. Nonpharmacologic and pharmacologic management of acute pain from non-low back, musculoskeletal injuries in adults: a clinical guideline from the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2020 Nov 3;173(9):739-748. doi: 10.7326/M19-3602. Epub 2020 Aug 18.
- Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI

- 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jan; 17(1):59–66. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9. Epub 2020 Oct 28.
14. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Jan; 26(1):5–13. doi: 10.1111/cns.13207. Epub 2019 Sep 6.
15. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med*. 2020 Apr 1;21(4):766–781. doi: 10.1093/pm/pnz216.
16. Calderyn-Ospina CA, Palacios-Sanchez L, Nava-Mesa MO, et al. Vitaminas B neurotrópicas y neuropatía periférica: estado del arte y acuerdo de expertos. *Acta Neurol Colomb*. 2023;39(4):1201. doi: 10.22379/anc.v39i4.1201.
17. Nava-Mesa MO, Aispuru Lanche GR. Role of B vitamins, thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in back pain and other musculoskeletal conditions: a narrative review. *Semergen*. 2021 Nov–Dec;47(8):551–562. doi: 10.1016/j.semerng.2021.01.010. Epub 2021 Apr 14.
18. Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci*. 2023 Mar;26(3):235–253. doi: 10.1080/1028415X.2022.2034242. Epub 2022 Feb 14.
19. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamine(e) and its derivatives. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006 Mar;3(1):49–59. doi: 10.1093/ecam/nek009.
20. Hrubsa M, Siatka T, Nejmanova I, et al; On Behalf Of The Oeonom. Biological Properties of Vitamins of the B-Complex, Part I: Vitamins B₁, B₆, and B₁₂. *Nutrients*. 2022; Jan 22;14(3):484. doi: 10.3390/nu14030484.
21. Shen S, Liang Y, Zhao Y, et al. Dietary supplementation of vitamin B1 prevents the pathogenesis of osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024; Jul 23;121(30):e2408160121. doi: 10.1073/pnas.2408160121.
22. Dakshinamurti K, Sharma SK, Bonke D. Influence of B vitamins on binding properties of serotonin receptors in the CNS of rats. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):142–5. doi: 10.1007/BF01646863.
23. Hartvig P, Lindner KJ, Bjurling P, et al. Pyridoxine effect on synthesis rate of serotonin in the monkey brain measured with positron emission tomography. *J Neural Transm Gen Sect*. 1995;102(2):91–7. doi: 10.1007/BF01276505.
24. Fu QG, Carstens E, Stelzer B, Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neurosci Lett*. 1988 Dec 19;95(1–3):192–7. doi: 10.1016/0304-3940(88)90655-6.
25. Sharma SK, Bolster B, Dakshinamurti K. Effects of pyridoxine on nociceptive thalamic unit activity. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;585(1):549–53.
26. Delgado-García P, Alcocer-Herrera JB, Urenda-Quesada A, et al. A randomized controlled trial of a combination of dexketoprofen/vitamin B (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) in a fixed dose for grade I–II posttraumatic cervical sprains. *Clin Drug Investig*. 2024 Jun;44(6):413–424. doi: 10.1007/s40261-024-01370-2. Epub 2024 Jun 6.
27. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician*. 2019; Jan; 22(1):E45–E52.
28. Calderyn-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B₁, B₆, and B₁₂: A narrative review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Dec 22;16:1275–1288. doi: 10.2147/TCRM.S274122. eCollection 2020.
29. Sathienluckana T, Palapinyo S, Yotsombut K, et al. Expert consensus guidelines for community pharmacists in the management of diabetic peripheral neuropathy with a combination of neurotropic B vitamins. *J Pharm Policy Pract*. 2024; Feb 7;17(1):2306866. doi: 10.1080/20523211.2024.2306866.
30. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emil D, Fernandez-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2019 Jun; 35(6):1011–1018. doi: 10.1080/03007995.2018.1552042. Epub 2019 Jan 3.
31. Ortiz MI, Molina MA, Arai YC, Romano CL. Analgesic drug combinations in the treatment of different types of pain. *Pain Res Treat*. 2012;2012:612519. doi: 10.1155/2012/612519. Epub 2012 Jun 11.
32. Tamaddonfar E, Tamaddonfar S, Cheraghian S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B₁₂ on formalin induced muscle pain in rats: role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Vet Res Forum*. 2018 Fall;9(4):329–335. doi: 10.30466/vrf.2018.33104. Epub 2018 Dec 15.
33. Calderyn-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Jan; 26(1):5–13. doi: 10.1111/cns.13207. Epub 2019 Sep 6.
34. Клинические рекомендации МЗ РФ «Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины». 2023. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back". 2023].
35. Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci*. 2023; Mar;26(3):235–253. doi: 10.1080/1028415X.2022.2034242.
36. Филатова ЕС, Каратеев АЕ, Шахраманова ЕЛ и др. Оценка эффективности комплексной анальгетической терапии, включающей комбинацию витаминов группы В, при сочетании остеоартрита и хронической боли в нижней части спины (результаты пилотного открытого клинического исследования). Современная ревматология. 2024;18(2):56–61. [Filatova ES, Karateev AE, Shakhramanova EL, et al. Evaluation of the efficacy of complex analgesic therapy, including a combination of B vitamins, in patients with combination of osteoarthritis and chronic non-specific low back pain (results of an open-label pilot clinical trial). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024; 18(2):56–61. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-56-61.
37. Magaca-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res (Stuttg)*. 2013; Jun;63(6):289–92. doi: 10.1055/s-0033-1334963.
38. Dehghan M. Comparative effectiveness of B and e vitamins with diclofenac in reducing pain due to osteoarthritis of the knee. *Med Arch*. 2015; Apr;69(2):103–6. doi: 10.5455/medarh.2015.69.103-106.
39. Muraki S, Akune T, En-Yo Y, et al. Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study. *Mod Rheumatol*. 2013 Mar 16. doi: 10.1007/s10165-013-0860-9. Online ahead of print.
40. Fang Z, Hu Q, Liu W. Vitamin B6 alleviates osteoarthritis by suppressing inflammation and apoptosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024; Jun 6;25(1):447. doi: 10.1186/s12891-024-07530-x.
41. Kaur J, Rani S, Gulia A, et al. Role of Vitamin B complex as an add-on therapy to diclofenac in patients with primary osteoarthritis of the knee. *J Pharmacol Pharmacother*. 2021;12:68–72.
42. Головачева ВА, Головачева АА. Дополнительная терапия при острой скелетно-мышечной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):102–108. [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Adjunctive therapy for acute musculoskeletal pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):102–8. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-102-108.
43. Головачева ВА, Головачева АА. Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность комбинации при неспецифической боли в спине. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):117–122. [Golovacheva VA, Golovacheva AA. B vita-

mins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):117-122. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-117-122

44. Хитров НА. Остеоартроз и остеоартрит — от новых взглядов в патогенезе к новому названию. *Трудный пациент*. 2014;(3):30-34. [Khitrov NA. Osteoarthritis and osteoarthritis — from new perspectives in pathogenesis to a new name. *Trudnyi patsient*. 2014;(3):30-34. (In Russ.)].

45. Вознюк КО, Чурюканов МВ, Бахтадзе МА. Сравнение болезненности инъекций витаминов группы В, содержащих и

не содержащих лидокаин. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):20-24.

[Voznyuk KO, Churyukanov MV, Bakhtadze MA. Comparison of the painfulness of injections of B vitamins containing and not containing lidocaine. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2020;18(3):20-24. (In Russ.)].

46. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults.

Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 25; 5(5):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.

47. Баринов АН, Махинов КА, Комарова ОА. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА» (Мильгамма

при заболеваниях ЦНС и периферической нервной системы и Алгических синдромах). *Русский медицинский журнал*. 2016;(24):1650-1656.

[Barinov AN, Makhinov KA, Komarova OA. Preliminary results of the open multicenter all-Russian observation "MINERVA" (MILGAMMA in diseases of the nervous system and Algic syndromes). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(24):1650-1656. (In Russ.)].

48. Данилов АБ. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *Русский медицинский журнал*. 2008;16(30):35-39.

[Danilov AB. The use of B vitamins for back pain: new analgesics? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(30):35-39. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.12.2024/18.01.2025/22.01.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Зюнова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Адъювантная терапия остеоартрита биорегуляционными препаратами

Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю.

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

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов, занимающее первое место по частоте среди болезней костно-мышечной системы. ОА представляет собой серьезную общемедицинскую и социальную проблему, связанную с неуклонным ростом его распространенности. Уменьшение боли при ОА, поддержание активной повседневной деятельности и сохранение социальной функции являются основной целью лечения практически всех пациентов, страдающих этим заболеванием. Наряду с известными традиционными методами лечения ОА существуют адъювантные методы терапии. Комплексные биорегуляционные препараты – это лекарственные средства исключительно природного происхождения, состав которых подобран эмпирическим путем. Препараты этой группы обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и противомикробным действием, а их эффективность и безопасность доказаны в масштабных клинических исследованиях.

Ключевые слова: биорегуляционные препараты; остеоартрит; воспаление.

Контакты: Евгений Германович Зоткин; ezotkin@mail.ru

Для ссылки: Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю. Адъювантная терапия остеоартрита биорегуляционными препаратами. Современная ревматология. 2025;19(1):98–104. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-98-104

Adjuvant therapy of osteoarthritis with bioregulatory drugs

Zotkin E.G., Shkireeva S. Yu.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Osteoarthritis (OA) is a chronic progressive joint disease that ranks first in the frequency of all musculoskeletal diseases. OA is a serious general medical and social problem associated with a steady increase in prevalence. Reducing the pain in OA, maintaining active daily activity and preserving social functioning are the main goals of treatment for almost all patients suffering from this disease. In addition to the well-known traditional methods of treatment of OA, there are adjuvant therapies. Complex bioregulatory drugs are drugs whose composition is put together empirically and which contain only ingredients of natural origin. Drugs of this group have anti-inflammatory, immunomodulatory and antimicrobial effects, and their efficacy and safety have been proven in large-scale clinical trials.

Keywords: bioregulatory drugs; osteoarthritis; inflammation.

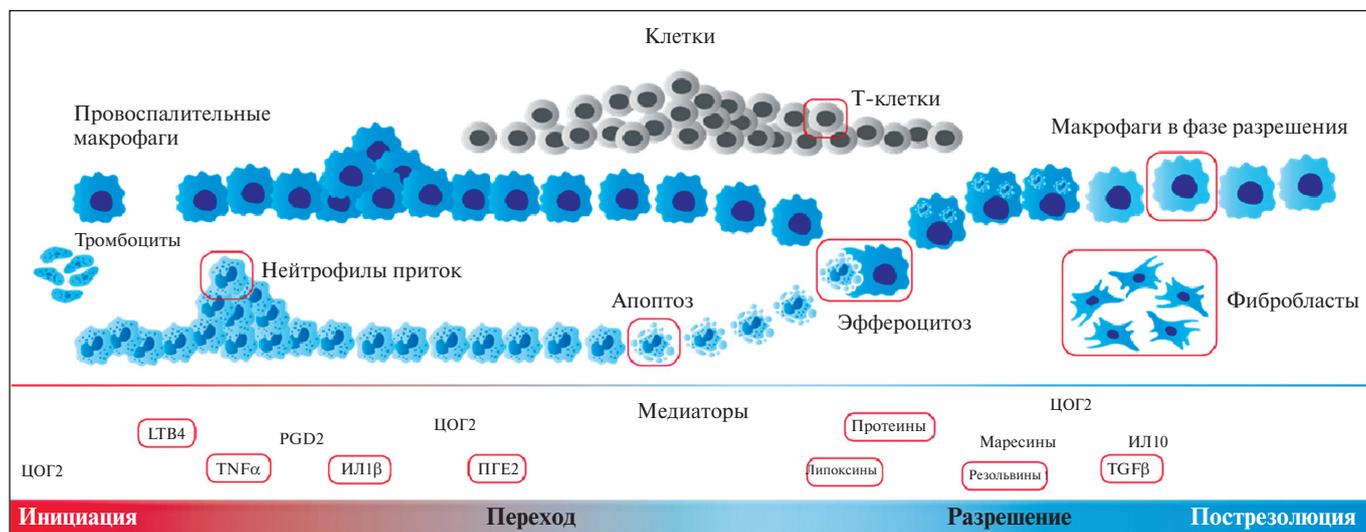
Contact: Evgeniy Germanovich Zotkin; ezotkin@mail.ru

For reference: Zotkin EG, Shkireeva SYu. Adjuvant therapy of osteoarthritis with bioregulatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):98–104. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-98-104

Остеоартрит (ОА) представляет собой сложную междисциплинарную проблему современной медицины, что связано с его широкой распространенностью, клинической гетерогенностью, хроническим прогрессирующим течением, сопровождающимся воспалением основных структур сустава, а также ограниченными возможностями лекарственной терапии.

Согласно данным недавних крупных популяционных исследований, у 22,9% лиц старше 40 лет (или у 654,1 млн) имеются те или иные проявления ОА [1]. В ближайшие десятилетия ожидается рост распространенности ОА, обусловленный увеличением продолжительности жизни и пандемией ожирения. При этом все возраст-ассоциированные заболевания, в том числе ОА, являются серьезным экономическим бременем для здравоохранения любого государства. Так, до 1–2,5% валового национального продукта в западных странах приходится на прямые и косвенные затраты, связанные с лечением пациентов, страдающих ОА [2, 3].

Развитие ОА – результат сочетания многих факторов, среди которых основными считаются пожилой возраст и избыточная масса тела. К фундаментальным основам патогенеза ОА относят дисрегуляцию между механизмами разрушения и регенерации хряща [4]. Вместе с тем начало патологического процесса и достаточно хорошо изученная последовательность дальнейших нарушений широко обсуждаются в литературе. Одна из гипотез рассматривает механизмы секреции в синовиальной оболочке сустава провоспалительных цитокинов, которые вызывают активацию матриксных металлопротеиназ, что приводит к фрагментации и деградации хрящевого внеклеточного матрикса, ремоделированию субхондральной кости и синовиту [5, 6]. Напротив, по мнению других исследователей, процессы ремоделирования и воспаления синовиальной оболочки инициируются на ранних стадиях ОА, еще до наступления дегенерации хряща [7, 8]. При этом на поздних стадиях ОА субхондральные



Клетки и медиаторы при воспалении и его разрешении. ЦОГ2 – циклооксигеназа 2; LTB4 – лейкотриен B4; TNFα – фактор некроза опухоли α; PGD2 – простагландин D2; IL1β – интерлейкин 1β; PGE2 – простагландин E2; TGFβ – трансформирующий фактор роста β

Cells and mediators in inflammation and its resolution. COX2 – cyclooxygenase 2; LTB4 – leukotriene B4; TNFα – tumor necrosis factor α; PGD2 – prostaglandin D2; IL1β – interleukin 1β; PGE2 – prostaglandin E2; TGFβ – transforming growth factor β

кисты, субхондральный склероз и остеофиты могут формироваться как прямое следствие ремоделирования кости, дегенерации хряща и синовита.

Сегодня ОА трактуют как заболевание с более обширными последствиями или неблагоприятным прогнозом, выходящими за рамки поражения только суставов. Так, известно, что ОА сочетается с метаболическим синдромом и его компонентами: ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией. В патологический процесс при ОА вовлекается центральная нервная система с формированием хронической нейропластической боли [9, 10], системным хроническим воспалением низкой степени активности [11–13]. Широко обсуждаются в мировой литературе общие механизмы развития ОА и первичной саркопении: при сочетании этих заболеваний долгосрочный прогноз существенно ухудшается [14]. Кроме того, ОА может оказывать воздействие на другие аспекты здоровья человека. Например, хроническая боль и снижение общей двигательной активности, связанные с ОА, могут привести к социальной изоляции, расстройствам тревожно-депрессивного спектра, а также к ухудшению качества жизни в целом [15–17]. Все это способствует росту заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [18, 19]. Большинство из этих факторов риска/состояний/заболеваний носят необратимый характер, поддерживая прогрессирование ОА как системного заболевания.

С помощью различных методов визуализации определяют патоморфологические признаки повреждения суставов при ОА – эрозии хряща, субхондральный склероз костей, синовит, бурсит, тендинит, остеофиты и разрывы мениска, которые могут вызывать острую и хроническую боль. При этом не существует прямой зависимости между структурными изменениями и болью. Так, при гонартрозе была обнаружена слабая корреляция между болью и рентгенологическими данными [20–22]. Напротив, исследования суставов с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали, что синовит и отек костного мозга в боль-

шей степени связаны с суставной болью. Специфические структурные изменения суставов действительно могут вызывать боль при ОА, что открывает перспективы для таргетных стратегий лечения, хотя пока это не привело к созданию алгоритмов применения лекарственных препаратов, одобренных регуляторными органами. Также предпринимались попытки стратифицировать пациентов с ОА в зависимости от фенотипа боли, но этот подход также находится в состоянии разработки.

Боль при ОА является многокомпонентной, на нее влияют генетические, психологические и экологические факторы. Несколько последних литературных обзоров были посвящены обсуждению формирования боли при ОА, включая периферические механизмы боли, центральную сенситизацию и роль врожденного иммунного ответа [23–25]. При описании боли, связанной с ОА, пациенты выделяют не только ее интенсивность, но и продолжительность, глубину, тип возникновения, ритм. [26]. Рассматривая генез суставной боли, следует иметь в виду, что она является одним из признаков воспаления, которое присутствует при любом фенотипе ОА от дебюта болезни до ее финала. Хотя в последние годы при изучении патогенеза ОА широко обсуждалась роль воспаления низкой степени активности, вопрос о его вкладе в развитие боли остается открытым [27].

Нацеливая основные терапевтические усилия на борьбу с воспалением при ОА, можно обеспечить облегчение боли у большинства пациентов. Однако величина эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве первой линии терапии в лучшем случае остается умеренной. Аналогичным образом внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК) достаточно эффективны при остром синовите, однако они не продемонстрировали долгосрочного обезболивающего действия [28, 29]. Это указывает на то, что боль при ОА поддерживает не только воспаление суставов. Медиаторы воспаления могут воздействовать на многие клетки, включая нейроны, а воспаление проявляется во многих формах, действуя на различных уровнях, в том числе в

нервной (нейровоспаление) и иммунной (воспаление, связанное с возрастом – inflammaging) системах.

Воспаление характеризуется определенной последовательностью событий, включающей фазу индукции с дальнейшим достижением пика и переходом к разрешению (см. рисунок). Индукционная фаза воспаления обеспечивает быстрый и надежный иммунный ответ, необходимый для эффективной защиты организма-хозяина. Он инициируется путем передачи сигналов опасности от экзогенных факторов через патоген-распознающие рецепторы (PRR), прежде всего TLR, и от эндогенных факторов (аларминов) через собственные рецепторы или те же PRR (TLR, NOD и др.) в результате механического, химического или биологически индуцированного повреждения тканей с последующим привлечением эффекторных клеток – макрофагов, дендритных клеток, натуральных киллеров, которые высвобождают липидные и белковые медиаторы воспаления.

Фаза разрешения воспаления необходима для его ограничения и восстановления тканевого гомеостаза после устранения сигнала опасности [30]. Разумеется, процесс разрешения воспаления также находится под жестким контролем. Неспособность устранить воспаление приводит к хронизации различных заболеваний, таких как атеросклероз, ОА, аутоиммунные ревматические заболевания, остеопороз, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, сахарный диабет 2-го типа и др. [31–33].

Универсальные механизмы разрешения воспаления

Блокирование притока нейтрофилов. На сегодняшний день хорошо известны универсальные механизмы разрешения воспаления. Значимую роль в активации процессов разрешения воспаления играет блокирование притока нейтрофилов. Исходно миграция нейтрофилов в место повреждения тканей является начальным этапом воспаления [34]. Соответственно, разрешение воспаления может зависеть от попыток ограничения этого процесса. В эксперименте показано, что многие вещества природного происхождения обладают этими свойствами: α -токоферол, нордигидрогуаретиковая кислота, кофейная (3,4-дигидроксидигидроксицианномовая) кислота, флавоноиды. Частично контроль за миграцией нейтрофилов осуществляют проразрешающие липидные медиаторы (резольвины). По-видимому, происходит переключение синтеза медиаторов воспаления с провоспалительных молекул (ПГЕ2 и ЛТВ4) на проразрешающие липидные медиаторы, такие как PGD2, 15-дезокси-дельта-(12-14)-простагландин J2, липоксин A4 (LXA4), резольвин E1 (RvE1), протектин D1 и марезин 1 [35]. Эти медиаторы могут блокировать рекрутирование нейтрофилов, частично подавляя их хемокиновые рецепторы, в частности CXCR2, что делает их невосприимчивыми к нейтрофил-активирующим веществам – ЛТВ4, фактору комплемента 5 и др. [36]. Проразрешающие липидные медиаторы продуцируются с участием арахидонат липоксигеназ (ALOX) в эозинофилах, активированных макрофагах [37]. Другой важной особенностью проразрешающего действия липоксигеназ, по-видимому, является окисление и модификация мембранных фосфолипидов в эозинофилах и макрофагах, что изменяет биофизические свойства клеточных мембран и способствует клиренсу апоптотических клеток и поддержанию иммунной толерантности в процессе разрешения воспаления.

Гибель и удаление нейтрофилов. Процесс разрешения требует удаления тканевых нейтрофилов, что было установлено более 100 лет назад [38]. Нейтрофилы являются терминально дифференцированными клетками с коротким периодом полураспада. Следовательно, миграция нейтрофилов из костного мозга к местам воспаления большей частью является односторонней, клетки погибают в тканях или органах-мишенях. Апоптоз нейтрофилов может быть индуцирован экспрессией лигандов смерти – TRAIL или FasL, – продуцируемых макрофагами [39, 40], или ТФРВ, продуцируемым регуляторными Т-клетками во время фазы разрешения воспаления [41]. Апоптотические нейтрофилы быстро поглощаются макрофагами, это процесс, известный как эффероцитоз. Он в значительной степени зависит от экспрессии сигналов «съешь меня» и «найди меня» на апоптотических нейтрофилах, таких как фосфатидилсерин [42], которые распознаются специфическими рецепторами TIM1 и TIM4 на поверхности резидентных макрофагов [43]. Гибель и поглощение нейтрофилов макрофагами представляет собой, по существу, противовоспалительный и проразрешающий сигнал [44].

Изменения функции макрофагов. Макрофаги являются ключевыми компонентами врожденной системы иммунитета [45, 46] Многообразие функций и вовлечение в разнообразные физиологические и патологические реакции организма, в том числе в воспаление, обусловлены пластичностью моноцитарно-макрофагального звена, т. е. способностью клеток менять свой фенотип под влиянием различных факторов внутренней и внешней среды. Пластичность макрофагов проявляется в процессе их поляризации [47]. Изучение роли макрофагов в феномене воспаления позволило открыть два функционально противоположных состояния данной клеточной популяции – M1- и M2-поляризованные макрофаги, реализующие противоположные активности цитотоксичности и регенерации.

Внешние механизмы, запускающие переключение функции макрофагов, состоят в том, что резидентные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2), которые продуцируют ИЛ4 и ИЛ13, запускают регуляторный «M2-подобный» фенотип макрофагов посредством активации STAT6. Регуляторные Т-клетки, продуцирующие ТФРВ и ИЛ10, а также другие растворимые медиаторы, экспрессируемые в процессе разрешения, в частности аденозин, аннексин 1 и нетрин 1, могут также способствовать этому процессу [48, 49]. Макрофаги, подвергающиеся пролиферации, индуцированной эффероцитозом, продолжают элиминировать апоптотические клетки и продуцировать два ключевых противовоспалительных цитокина, связанных с эффероцитозом, – ТФРВ и ИЛ10 [50].

Фармакотерапия, направленная на разрешение воспаления

Это новый терапевтический подход, основанный на использовании медиаторов разрешения [51–53]. Идея состоит в том, чтобы стимулировать фазу разрешения для ускорения восстановления гомеостаза. Действительно, задержка в разрешении может увеличить длительность провоспалительной реакции, приводящей к повреждению тканей, что, в свою очередь, продлевает воспалительный процесс. Среди таких медиаторов разрешения можно выделить специализированные липидные медиаторы (SPM, включая липоксины, резольвины, протектины и марезины) [54, 55] или белки (например, аннексин A1, DEL1) [56]. Недавно

список кандидатов был расширен за счет комплексных биологических препаратов (например, секретомов, высвобождаемых определенными клетками).

Ключевое значение в предупреждении прогрессирования ОА играет его раннее выявление, до развития необратимых повреждений тканей сустава, когда есть определенное «окно возможностей» и все терапевтические воздействия будут наиболее эффективны. Раннее выявление ОА, купирование воспаления и недопущение его хронизации, а также устранение факторов риска, приводящих к прогрессированию болезни, являются ключевыми шагами, позволяющими осуществить профилактические действия. На эту стратегию раннего выявления и лечения ОА главным образом повлияла аналогичная концепция, разработанная для лечения ревматоидного артрита (РА). Так, за последние несколько десятилетий ранняя диагностика и лечение РА, до появления его полных клинических проявлений, привели к значительному сокращению числа пациентов с утратой функции суставов и, соответственно, к снижению затрат. Хотя этиология и патогенез ОА и РА весьма различны (РА характеризуется гораздо более быстрым прогрессированием), можно предположить, что раннее выявление ОА и своевременное терапевтическое вмешательство приведут к лучшим результатам благодаря снижению инвалидизации пациентов.

Доступность и качество медицинской помощи при ОА достигаются применением на практике основных положений клинических рекомендаций по лечению этого заболевания. В международных и отечественных рекомендациях выделяют следующие направления: нефармакологические методы воздействия, лекарственная терапия, хирургическое лечение. Вместе с тем на любой стадии болезни и на любом этапе лечения применяются местные формы лекарственных препаратов с различным механизмом действия. Так, использование локальных форм НПВП относят к рекомендациям самого высокого уровня (1А). Данный метод настоятельно рекомендован пациентам с ОА коленного сустава без сопутствующих заболеваний и с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы.

Для купирования воспаления при ОА широко применяются пероральные НПВП и ГК в виде локальной инъекционной терапии. Однако они имеют противопоказания для использования у пациентов с коморбидными заболеваниями. Эти препараты для перорального и парентерального введения хорошо известны и включены в клинические рекомендации по лечению пациентов с ОА [57]. В то же время во многих странах для терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и ОА длительное время применяются многокомпонентные препараты с низкой концентрацией действующих веществ, такие как Траумель® С. Он содержит 14 природных компонентов, воздействующих на различные звенья воспалительного процесса и оказывающих комплексное влияние на систему цитокинов. При этом, в отличие от НПВП, Траумель® С не подавляет активность ЦОГ2 и имеет хороший профиль эффективности и безопасности. Так, в исследовании Л.И. Алексеевой [58] у 119 пациентов с ОА коленного сустава II–III стадии в возрасте 45–79 лет (средний возраст – 63,4±8,0 лет) с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, получавших терапию инъекционной формой препарата Траумель® С в комбинации с Цель® Т, было достигнуто значимое уменьшение боли, скованности и функциональной недостаточности

по WOMAC и суммарному индексу WOMAC ($p < 0,0001$). Нежелательные явления (НЯ), такие как головная боль, гиперестезия и мышечные спазмы в месте инъекции препарата, были отмечены у 30 (25,2%) пациентов, при этом не зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, а описанные НЯ, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, носили приходящий характер и разрешились самостоятельно.

В экспериментальном исследовании G. St Laurent и соавт. [59] механизм действия препарата Траумель® С подробно изучен на модели воспаления *in vivo*. Было продемонстрировано влияние компонентов препарата на экспрессию генов, отвечающих за разрешение воспаления, включая синтез различных белков тканевой регенерации, факторов роста, цитокинов, приводящих к заживлению раны. Траумель® С усиливал биосинтез производных 12/15-липоксигеназы и про-разрешающих медиаторов (липоксин, резольвины, марезин и протектин) *in vivo* в рандомизированном параллельном плацебо-контролируемом исследовании на модели зимозан-индуцированного перитонита у мышей и *in vitro* на макрофагах, полученных из моноцитов человека. В модели зимозан-индуцированного перитонита Траумель® С достоверно ускорял кинетику нейтрофилов [60].

Значительный интерес может представлять дальнейший анализ полученных данных в отношении способности многокомпонентных препаратов купировать воспаление путем его разрешения. В настоящее время многокомпонентные препараты выпускаются в различных формах: раствор для внутримышечных и периартикулярных инъекций, таблетки и капли для перорального приема, а также мазь для наружного применения. Эти четыре лекарственных формы позволяют выбирать схему терапии, адаптируя ее к конкретной ситуации и индивидуальным предпочтениям пациента, с учетом коморбидного фона.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 36 лет, домохозяйка. Около 15 лет назад после падения на катке появилась боль в правом коленном суставе. Боль постепенно прогрессировала, сопровождалась периодами обострения и «затухания», но никогда полностью не проходила. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составляла 20 мм, что соответствовало ее слабому уровню, в связи с чем к врачу не обращалась, использовала местные формы НПВП.

Четыре года назад, спускаясь по лестнице, пациентка почувствовала резкое усиление боли в правом коленном суставе, после чего возник дискомфорт, боль стала постоянной, а ее интенсивность возросла до 40 мм. Применение ибупрофена в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 1 нед дало хороший результат: боль в правом коленном суставе прошла, сохранялся лишь небольшой дискомфорт в травмированном колене при глубоком приседании. Год назад после очередной тренировки в спортивном зале пациентка отметила появление и быстрое нарастание боли в правом коленном суставе до уровня, соответствующего 80 мм по ВАШ. Пациентка описывала боль в колене как «острую, щелкающую, сопровождающуюся нарушением равновесия, а также страхом упасть». При этом боль возникала лишь при движении, а в покое ее уровень не превышал 15 мм по ВАШ. Пациентка возобновила прием ибупрофена, однако вынуждена была его прекратить из-за выявления язвенной болезни желудка.

Для обследования и выбора тактики лечения пациентка обратилась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

ревматологии им. В.А. Насоновой», где при МРТ было выявлено умеренное количество жидкости в полости правого коленного сустава, наличие «деликатных» остеофитов мыщелков бедренной и большеберцовой костей, отек в переднем отделе медиального мыщелка большеберцовой кости и на уровне прикрепления переднего рога мениска, удлинение межмышечковых возвышений, минимальное сужение суставной щели. Пациентке был установлен диагноз раннего посттравматического ОА правого коленного сустава, I стадии по Kellgren–Lawrence. Учитывая интенсивный характер боли, а также потребность в назначении противовоспалительной терапии на фоне ранее выявленной язвенной болезни желудка и нежелания пациентки принимать НПВП, был рекомендован инъекционный курс препарата Траумель® С по 2,2 мл через день в течение 2 нед с последующим переходом на его таблетированную форму – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 мес. К концу первого месяца монотерапии таблетированной формой препарата Траумель® С интенсивность

боли уменьшилась до 20 мм по ВАШ. Пациентке однократно выполнено внутрисуставное введение препарата с гиалуроновыми кислотами высокой и низкой молекулярной массы (1 МДа + 2 МДа + 500 кДа) 2,5%, 75 мг/3 мл, продолжено лечение Траумель® С. Через 3 мес пациентка отметила регресс боли в суставе и полное восстановление его функции.

З а к л ю ч е н и е

В настоящее время возможности терапии ОА не ограничиваются лишь клиническими рекомендациями. Успешное купирование боли и воспаления возможно с помощью многокомпонентных биорегуляционных препаратов с низкой концентрацией действующих веществ природного происхождения. Эффективность препарата Траумель® С была показана в многочисленных клинических исследованиях при ОА и травмах опорно-двигательного аппарата, а также при использовании в комплексной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Cui A, Li H, Wang D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020 Nov 26;29-30:100587. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100587. eCollection 2020 Dec.
- Lo J, Chan L, Flynn S. A systematic review of the incidence, prevalence, costs, and activity and work limitations of amputation, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, back pain, multiple sclerosis, spinal cord injury, stroke, and traumatic brain injury in the United States: a 2019 update. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Jan;102(1):115-131. doi: 10.1016/j.apmr.2020.04.001. Epub 2020 Apr 24.
- Leifer VP, Katz JN, Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Jan;30(1):10-16. doi: 10.1016/j.joca.2021.05.007. Epub 2021 May 20.
- Man G, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis – a complex process that involves the entire joint. *J Med Life*. 2014 Mar 15;7(1):37-41. Epub 2014 Mar 25.
- Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Apr;5(2):77-94. doi: 10.1177/1759720X12467868.
- Thomson A, Hilkens CMU. Synovial Macrophages in Osteoarthritis: The Key to Understanding Pathogenesis? *Front Immunol*. 2021 Jun 15;12:678757. doi: 10.3389/fimmu.2021.678757. eCollection 2021.
- Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
- Zhu X, Chan YT, Yung PSH, et al. Subchondral Bone Remodeling: A Therapeutic Target for Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 21;8:607764. doi: 10.3389/fcell.2020.607764. eCollection 2020.
- Fu K, Robbins SR, McDougall JJ. Osteoarthritis: the genesis of pain. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(suppl_4):iv43-iv50. doi: 10.1093/rheumatology/kex419.
- O'Neill TW, Parkes MJM, Maricar N, et al. Synovial tissue volume: a treatment target in knee osteoarthritis (OA). *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):84-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206927. Epub 2015 Jun 26.
- Batushansky A, Zhu S, Komaravolu RK, et al. Fundamentals of OA. an initiative of osteoarthritis and cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Apr;30(4):501-515. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.013. Epub 2021 Sep 17.
- Mobasher A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 May;13(5):302-311. doi: 10.1038/nr-rheum.2017.50. Epub 2017 Apr 6.
- Long H, Cao R, Yin H, et al. Associations between obesity, diabetes mellitus, and cardiovascular disease with progression states of knee osteoarthritis (KOA). *Aging Clin Exp Res*. 2023 Feb;35(2):333-340. doi: 10.1007/s40520-022-02312-8. Epub 2022 Dec 16.
- Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):9-21. doi: 10.1002/art.39842.
- Dell'Isola A, Pihl K, Turkiewicz A, et al. Risk of comorbidities following physician-diagnosed knee or hip osteoarthritis: a register-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Oct;74(10):1689-1695. doi: 10.1002/acr.24717. Epub 2022 Jun 22.
- Fonseca-Rodrigues D, Rodrigues A, Martins T, et al. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):53-75. doi: 10.1093/rheumatology/keab512.
- Veronese N, Honvo G, Bruyere O, et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2023 Feb;35(2):245-252. doi: 10.1007/s40520-022-02289-4. Epub 2022 Nov 4.
- Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Osteoarthritis increases the risk of cardiovascular disease: data from the osteoarthritis initiative. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(3):371-376. doi: 10.1007/s12603-017-0941-0.
- Perruccio AV, Zahid S, Yip C, et al. Cardiovascular Risk Profile and Osteoarthritis-Considering Sex and Multisite Joint Involvement: A Canadian Longitudinal Study on Aging. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Apr;75(4):893-901. doi: 10.1002/acr.24826. Epub 2022 Nov 20.
- Neogi T, Felson D, Niu J, et al. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: Results from two cohort studies. *BMJ*. 2009 Aug 21;339:b2844. doi: 10.1136/bmj.b2844.
- Bacon K, Lavalley MP, Jafarzadeh SR, Felson D. Does cartilage loss cause pain in osteoarthritis and if so, how much? *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):1105-1110. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217363. Epub 2020 May 7.
- Wang K, Kim HA, Felson DT, et al. Radiographic Knee Osteoarthritis and Knee Pain: Cross-sectional study from Five Different Racial/Ethnic Populations. *Sci Rep*. 2018 Jan 22;8(1):1364. doi: 10.1038/s41598-018-19470-3.
- Malfait AM, Miller RE, Miller RJ. Basic Mechanisms of Pain in Osteoarthritis: Experimental Observations and New Perspectives. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 May;47(2):165-180. doi: 10.1016/j.rdc.2020.12.002.
- Clauw DJ, Hassett AL. The role of centralised pain in osteoarthritis. *Clin Exp*

- Rheumatol.* 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5): 79-84. Epub 2017 Sep 29.
25. Miller RJ, Malfait A-M, Miller RE. The innate immune response as a mediator of osteoarthritis pain. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020 May;28(5):562-571. doi: 10.1016/j.joca.2019.11.006. Epub 2019 Dec 17.
26. Cedraschi C, Delezay S, Marty M, et al. "Let's talk about OA pain": A qualitative analysis of the perceptions of people suffering from OA. Towards the development of a specific pain OA-related questionnaire, the Osteoarthritis Symptom Inventory Scale (OASIS). *PLoS One.* 2013 Nov 11;8(11): e79988. doi: 10.1371/journal.pone.0079988. eCollection 2013.
27. Griffin TM, Scanzello CR. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):57-63. Epub 2019 Oct 15.
28. Deyle GD, Allen CS, Allison SC, et al. Physical Therapy versus Glucocorticoid Injection for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1420-1429. doi: 10.1056/NEJMoa1905877.
29. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 May 16; 317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
30. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN, et al. The resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013 Jan;13(1):59-66. doi: 10.1038/nri3362. Epub 2012 Nov 30.
31. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013 Jul;19(7):822-4. doi: 10.1038/nm.3260.
32. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086): 2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
33. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22; 369(8):754-62. doi: 10.1056/NEJMct1209614.
34. Lämmermann T, Afonso PV, Angermann BR, et al. Neutrophil swarms require LTB4 and integrins at sites of cell death in vivo. *Nature.* 2013 Jun 20;498(7454):371-5. doi: 10.1038/nature12175. Epub 2013 May 26.
35. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, et al. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol.* 2001 Jul;2(7):612-9. doi: 10.1038/89759.
36. Sogawa Y, Ohyama T, Maeda H, Hirahara K. Inhibition of neutrophil migration in mice by mouse formyl peptide receptors 1 and 2 dual agonist: indication of cross-desensitization in vivo. *Immunology.* 2011 Mar;132(3): 441-50. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03367.x. Epub 2010 Oct 29.
37. Uderhardt S, Herrmann M, Oskolkova OV, et al. 12/15-lipoxygenase orchestrates the clearance of apoptotic cells and maintains immunologic tolerance. *Immunity.* 2012 May 25;36(5):834-46. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.010. Epub 2012 Apr 12.
38. Uderhardt S, Ackermann JA, Fillep T, et al. Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis, and thrombotic disease. *J Exp Med.* 2017 Jul 3; 214(7):2121-2138. doi: 10.1084/jem.20161070. Epub 2017 May 31.
39. McGrath EE, Marriot HM, Lawrie A, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) regulates inflammatory neutrophil apoptosis and enhances resolution of inflammation. *J Leukoc Biol.* 2011 Nov;90(5): 855-65. doi: 10.1189/jlb.0211062. Epub 2011 May 11.
40. Brown SB, Savill J. Phagocytosis triggers macrophage release of Fas ligand and induces apoptosis of bystander leukocytes. *J Immunol.* 1999 Jan 1;162(1):480-5.
41. Gagliani N, Amezcu Vesely MC, Iseppon A, et al. TH17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature.* 2015 Jul 9;523(7559):221-5. doi: 10.1038/nature14452. Epub 2015 Apr 29.
42. Li MO, Sarkisian MR, Mehal WZ, et al. Phosphatidylserine receptor is required for clearance of apoptotic cells. *Science.* 2003 Nov 28;302(5650):1560-3. doi: 10.1126/science.1087621.
43. Kobayashi N. TIM-1 and TIM-4 glycoproteins bind phosphatidylserine and mediate uptake of apoptotic cells. *Immunity.* 2007 Dec; 27(6):927-40. doi: 10.1016/j.immuni.2007.11.011.
44. Huynh ML, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. *J Clin Invest.* 2002 Jan;109(1):41-50. doi: 10.1172/JCI11638.
45. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013 Apr 25; 496(7446):445-55. doi: 10.1038/nature12034.
46. Ma WT, Gao F, Gu K, Chen DK. The Role of Monocytes and Macrophages in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Front Immunol.* 2019 May 24;10:1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140. eCollection 2019.
47. Sica A, Erreni M, Allavena P, Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Nov;72(21):4111-26. doi: 10.1007/s00018-015-1995-y. Epub 2015 Jul 26.
48. Csyka B, Selmezy Z, Koscsy B, et al. Adenosine promotes alternative macrophage activation via A2A and A2B receptors. *FASEB J.* 2012 Jan;26(1):376-86. doi: 10.1096/fj.11-190934. Epub 2011 Sep 16.
49. Mao X, Xing H, Mao A, et al. Netrin-1 attenuates cardiac ischemia reperfusion injury and generates alternatively activated macrophages. *Inflammation.* 2014 Apr;37(2):573-80. doi: 10.1007/s10753-013-9771-3.
50. Gerlach BD, Ampomah PB, Yurdagul A Jr, et al. Efferocytosis induces macrophage proliferation to help resolve tissue injury. *Cell Metab.* 2021 Dec 7;33(12): 2445-2463.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2021.10.015. Epub 2021 Nov 15.
51. Perretti M, Leroy X, Bland EJ, Montero-Melendez T. Resolution pharmacology: Opportunities for therapeutic innovation in inflammation. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 Nov; 36(11):737-755. doi: 10.1016/j.tips.2015.07.007. Epub 2015 Nov 2.
52. Barnig C, Frossard N, Levy BD. Towards targeting resolution pathways of airway inflammation in asthma. *Pharmacol Ther.* 2018 Jun;186:98-113. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.004. Epub 2018 Jan 20.
53. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Aug;15(8):551-67. doi: 10.1038/nrd.2016.39. Epub 2016 Mar 29.
54. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014 Jun 5;510(7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479.
55. Julliard WA, Myo YPA, Perelas A, et al. Specialized pro-resolving mediators as modulators of immune responses. *Semin Immunol.* 2022 Jan;59:101605. doi: 10.1016/j.smim.2022.101605. Epub 2022 Jun 2.
56. Kourtzelis I, Li X, Mitroulis I, et al. DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation. *Nat Immunol.* 2019 Jan;20(1):40-49. doi: 10.1038/s41590-018-0249-1. Epub 2018 Nov 19.
57. Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ, и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106-116. [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(6):106-116. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
58. Алексеева ЛИ, Мазуров ВИ, Зонина ЕВ и др. Результаты клинического исследования препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с остеоартритом коленного сустава, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Современная ревматология. 2023;17(5):79-86.

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

[Alekseeva LI, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Results of a clinical study of Traumeel® S and Zeel® T in patients with knee osteoarthritis and concomitant cardiovascular disease. *Современная ревматология = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):79-86. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-79-86

59. St Laurent G, Seilheimer B, Tackett M, et al. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci*. 2017 Aug 17;4:57. doi: 10.3389/fmolb.2017.00057. eCollection 2017.

60. Jordan PM, van Goethem E, Müller AM, et al. The Natural Combination Medicine Traumeel (Tr14) Improves Resolution of Inflammation by Promoting the Biosynthesis of Specialized Pro-Resolving Mediators. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Nov 3;14(11):1123. doi: 10.3390/ph14111123.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.12.2024/25.01.2025/28.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «Хеель Рус». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Heel Rus. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Шкиреева С.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-6126-4829>

Дифференциальная диагностика подагры и гигантоклеточной теносиновиальной опухоли: описание клинического случая

Пятницкая П.И., Оттева Э.Н., Полухина Е.В.

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»

Минздрава Хабаровского края, Хабаровск
Россия, 680009, Хабаровск ул. Краснодарская, 9

Подагра — наиболее распространенное воспалительное заболевание суставов, относящееся к микрокристаллическим артритам. При неправильном или недостаточном лечении подагра может привести к инвалидизации пациента.

Представлено описание пациентки с ошибочным диагнозом тофусной формы подагры, у которой проводилась дифференциальная диагностика с новообразованием. В результате дополнительного обследования выявлена гигантоклеточная теносиновиальная опухоль II пальца правой кисти.

Ключевые слова: мочевая кислота; гиперурикемия; тофус; артрит; синовиальная гигантоклеточная опухоль.

Контакты: Полина Игоревна Пятницкая; strizhik-38@mail.ru

Для ссылки: Пятницкая ПИ, Оттева ЭН, Полухина ЕВ. Дифференциальная диагностика подагры и гигантоклеточной теносиновиальной опухоли: описание клинического случая. Современная ревматология. 2025;19(1):105–109. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-105-109

Differential diagnosis of gout and tenosynovial giant cell tumor, a case report

Pyatnitskaya P.I., Otteva E.N., Polukhina E.V.

*Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk
9, Krasnodarskaya Street, Khabarovsk 680009, Russia*

Gout is the most common inflammatory joint disease, related to microcrystalline arthritis. With improper or inadequate treatment, gout can lead to disability.

A patient with a misdiagnosis of tophaceous gout is described in whom a differential diagnosis with a neoplasm was performed. As a result of the additional examination, a giant cell tenosynovial tumor of the second finger of the right hand was discovered.

Keywords: uric acid; hyperuricemia; tophus; arthritis; synovial giant cell tumor.

Contact: Polina Igorevna Pyatnitskaya; strizhik-38@mail.ru

For reference: Pyatnitskaya PI, Otteva EN, Polukhina EV. Differential diagnosis of gout and tenosynovial giant cell tumor, a case report. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):105–109. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-105-109

Подагра — системное тофусное заболевание, для которого характерно отложение кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развитие в связи с этим воспаления у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Наиболее часто тофусы локализуются в области мелких суставов кистей и стоп, локтевого отростка, ушной раковины, но отечественными авторами описан и редкий случай тофусного поражения грудного отдела позвоночника [2]. Основной причиной развития подагры является стойкая хроническая ГУ с отложением кристаллов МУН в различных органах и тканях. В 70–90% наблюдений заболевание дебютирует с поражения I плюснефалангового сустава [3, 4], все чаще встречается атипичная локализация артрита — голеностопные, коленные суставы, суставы свода стопы и кистей (в основном у женщин), что может быть характерно для поздней стадии заболевания [5].

Интерес к изучению микрокристаллических артритов неуклонно растет, что связано с их высокой распространенностью. Считается, что подагрой страдает 1–3% населения,

большинство больных составляют мужчины старше 45 лет [3]. Значительная распространенность данной патологии в последние десятилетия во многом связана с быстрым экономическим развитием, высоким социально-экономическим статусом, а также с изменением образа жизни, что проявляется гиподинамией, повышением частоты избыточной массы тела и ожирения, нарушением пищевого поведения с увеличением в рационе продуктов, богатых пуринами [6, 7].

Основной принцип лечения подагры — назначение урат-снижающей терапии, обеспечивающей достижение и постоянное поддержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) в крови (<360 мкмоль/л у всех пациентов и <300 мкмоль/л при наличии тофусов и хронического артрита), предупреждение приступов острого подагрического артрита, рассасывание имеющихся тофусов и предотвращение образования новых [8, 9].

При диагностике данного заболевания часто встречаются врачебные ошибки. Одни специалисты воспринимают подагру как эпизоды острого воспаления суставов, другие подразу-



Рис. 1. Образование в области ДМФС II пальца правой кисти

Fig. 1. A lesion in the distal interphalangeal joint (DIPJ) of the second finger of the right hand

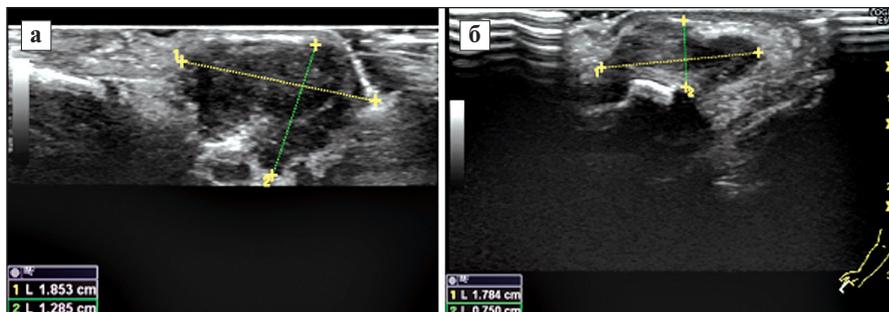


Рис. 2. Эхограммы образования II пальца кисти. Режим серой шкалы: а – тыльная поверхность зоны II ДМФС; б – ладонная поверхность зоны II ДМФС

Fig. 2. Sonograms of the lesion in the second finger of the hand. Gray scale mode: a – dorsal surface of zone in the second DIPJ; b – palmar surface of zone in the second DIPJ

мевают под диагнозом подагры наличие изолированной ГУ без приступов острого артрита в анамнезе или обнаружения депонирования кристаллов МУН, что приводит к гипердиагностике данного заболевания [10]. В то же время при правильной диагностике подагры лишь небольшое число пациентов привержены назначенной терапии. В большинстве случаев ревматологи сталкиваются с отказом от дальнейшего титрования дозы, возникновением неблагоприятных реакций (НР) на фоне приема препаратов, обострением подагрического артрита в начальный период уратснижающей терапии. Так, во Франции целевой уровень МК был достигнут лишь у 25% пациентов с подагрой [11], а в США – у 1/3 [12]. Все это ведет к формированию запущенной стадии подагры с множественными тофусами, приводящими к инвалидизации.

Нередко в клинической практике при диагностике подагры возникают трудности, связанные с подтверждением наличия МУН в тканях, особенно при атипичной локализации острого подагрического артрита. «Золотым стандартом» диагностики заболевания является выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусах с помощью поляризационной микроскопии [13]. Однако этот способ не всегда доступен в медицинских учреждениях. Имеются также другие современные методы визуализации депозитов МУН в опорно-двигательном аппарате – УЗИ, двухэнергетическая компьютерная томография [14]. Данные методы диагностики являются доступными, атравматичными и позволяют идентифицировать осаждение кристаллов МУН [15, 16].

Представляем описание пациентки, обратившейся на первичный амбулаторный прием к ревматологу с подозрением на тофус в области сустава кисти.

Пациентка К., 72 лет, весной 2023 г. обратилась в КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» Хабаровска на прием к ревматологу в связи с наличием безболезненного белесоватого узла в области дистального межфалангового сустава (ДМФС) II пальца правой кисти.

Из анамнеза известно, что около года назад (в 2022 г.) пациентка отметила появление небольшого безболезненного не изменявшего цвет кожного покрова образования в области уку-

занного сустава. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно ничем не лечилась. В течение года образование увеличилось, и пациентка обратилась на прием к участковому терапевту. При дополнительном обследовании общий анализ крови без особенностей, СОЭ – 2,0 мм/ч (норма – до 15 мм/ч), в биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня МК до 464 мкмоль/л (при норме до 360 мкмоль/л), остальные показатели в пределах нормы, в том числе СРБ и ревматоидный фактор. При рентгенографии кистей обнаружены признаки остеоартрита суставов кистей 2-й стадии. С учетом наличия образования, похожего на тофус, и ГУ терапевтом установлен диагноз хронической подагры, тофусной формы, пациентка направлена на консультацию к ревматологу.

Из анамнеза жизни: клинические признаки артрита (в том числе с поражением I плюснефаланговых суставов стоп), а также наследственный анамнез подагры пациентка отрицала, ГУ, с ее слов, обнаружена впервые. Из хронических заболеваний: ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, дважды инфаркт миокарда (в 2005 и 2006 гг.). Постоянно получает лизиноприл, метопролола сукцинат, индапамид, амлодипин, розувастатин и кардиомагнил.

При осмотре: нормостеническое телосложение, индекс массы тела – 25,22 кг/м². В области ДМФС II пальца правой кисти – образование до 1,5–2 см в диаметре, твердое на ощупь, слегка белесоватое, безболезненное, с выпуклостями, цвет кожных покровов над ним не изменен (рис. 1), сгибание дистальной фаланги пальца ограничено, безболезненно. При осмотре других суставов подобных образований не обнаружено. Учитывая наличие ГУ, заподозрен тофус в проекции ДМФС II пальца правой кисти, выполнено УЗИ данного образования и почек с целью исключения нефролитиаза.

При УЗИ в проекции ДМФС II пальца справа выявлено мягкотканное образование, состоящее из нескольких узлов, общим размером 2,5×1,5×2,0 см, пониженной эхогенности, с четкими неровными контурами, однородной структуры, с единичными сигналами кровотока (рис. 2, 3). Целостность сухожилий разгибателя и сгибателей пальца сохранена. Заключение: структура образования нехарактерна для тофуса. Большие данные в пользу синовиальной гигантоклеточной опухоли.

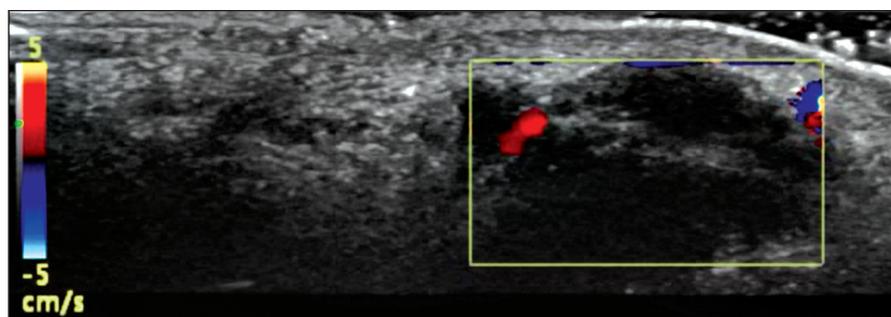


Рис. 3. Эхограмма образования II пальца кисти. Режим цветового доплеровского картирования. Единичные сигналы кровотока в образовании
Fig. 3. Sonogram of the lesion of the second finger of the hand. Color Doppler mapping mode. Single blood flow signals in the lesion



Рис. 4. ДМФС II пальца правой кисти после удаления синовиальной гигантоклеточной опухоли
Fig. 4. DIPJ of the second finger of the right hand after removal of a synovial giant cell tumor

При УЗИ почек и почечных артерий выявлены диффузные изменения паренхимы почек, кортикальная эхогенность почек I-й степени (умеренно повышена), признаков нефрокальциноза и дополнительных образований, подозрительных на конкременты, не обнаружено.

Учитывая полученные данные, установлен диагноз: дополнительное образование мягких тканей II пальца кисти (синовиальная гигантоклеточная опухоль?), остеоартрит суставов кистей II стадии, бессимптомная ГУ. Даны рекомендации по немедикаментозной коррекции повышенного уровня МК, пациентка направлена на консультацию к онкологу и кистевому хирургу.

В ноябре 2023 г. проведено хирургическое лечение – удаление дополнительного образования II второго пальца правой кисти. При гистологическом исследовании выявлена синовиальная гигантоклеточная опухоль. После операции функция и конфигурация сустава восстановлены (рис. 4).

Обсуждение. Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль – частое доброкачественное образование мягких тканей кисти, которое не дает метастазирования [17]. Впервые данная патология была описана как «рак сухожильного влагалища» французским хирургом Эдуардом Шассеньяком в 1852 г. В настоящее время у этого образования есть несколько названий: «нодулярный теносиновит», «гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища», «пигментированный ворсинчато-узловатый синовит». Согласно классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ, гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища относится к типу теносиновиальных гигантоклеточных опухолей (код D21.1 в МКБ-10). У женщин заболевание встречается чаще, чем у мужчин, возраст больных колеблется от 30 до 50 лет [18–20].

Для данного вида опухоли характерен медленный рост, расположение вблизи сухожилий или суставов, преимущественно под кожей. Внешне опухоль может состоять из одного или нескольких безболезненных узлов белого или сероватого цвета размером не более 0,5–5 см. Гистологическая картина нодулярного теносиновита представлена несколькими типами клеток: гистиоцитоподобными, фибробластоподоб-

ными, веретенообразными, гигантскими клетками и ксантомными клетками с редкими митозами [21]. Локализация и внешний вид опухоли, особенно в сочетании с ГУ, могут подтолкнуть врача к ошибочному диагнозу подагры.

В представленном клиническом случае правомерно проводилась дифференциальная диагностика с тофусом сустава кисти, так как в развитии подагры редко, но встречается стадия бессимптомной ГУ с депозитам кристаллов МУН [22].

Рентгенография при данном виде опухоли малоинформативна [23]. Методами выбора для дифференциальной диагностики и уточнения диагноза опухоли являются магнитно-резонансная томография и тонкоигольная биопсия с цитологическим исследованием материала [24, 25]. Расположение опухоли вблизи кожи позволяет провести диагностику с помощью УЗИ, визуализировав узлы и их расположение относительно сухожильных влагалищ и суставов. При УЗИ теносиновиальная гигантоклеточная опухоль выглядит как гипозоногенное новообразование, имеющее гомогенную структуру и контактирующее с сухожильным влагалищем или суставной капсулой [26].

УЗИ является наиболее доступным и информативным методом визуализации в диагностике подагры [27]. Так, отечественные клинические рекомендации указывают на необходимость проведения УЗИ всем пациентам с подозрением на подагру при невозможности исследования синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии [22]. Характерный признак отложения кристаллов МУН при подагре по данным УЗИ – двойной контур, появление которого связано с отложением на поверхности гиалинового хряща кристаллов, формирующих гиперэхогенную полосу, параллельную костному контуру [16]. Тофус при УЗИ имеет вид негомогенного образования повышенной эхогенности, иногда с эффектом акустической тени, по периферии которого определяется анэхогенная зона в виде ободка [28].

При первичном приеме без дополнительных обследований врачу необходимо дифференцировать теносиновиальную гигантоклеточную опухоль не только с тофусом, но и с другими

образованиями мягких тканей, например с гемангиомой, эндохондромой, невриномой, мукоидной кистой, пиогенной гранулемой, ограниченным фиброматозом, ганглием, липомой, а также с гигантоклеточной опухолью кости.

У нашей пациентки, учитывая отсутствие характерных признаков тофуса по данным УЗИ, наличие нескольких узлов, пониженной экзогенности с единичными сигналами кровотока внутри образования, отсутствие в анамнезе предшествующих эпизодов подагрического артрита, отсутствие других образований, похожих на тофусы, иные методы для дифференциальной диагностики не использовались.

Единственным оптимальным методом лечения данной опухоли является удаление участка сухожильного влагалища,

суставной капсулы, надкостницы, связочного аппарата и сухожилия [29]. Однако существует высокий риск (до 47%) рецидива опухоли после операции [30].

Теносиновальная гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища является распространенным новообразованием мягких тканей кисти, вид ее может ввести врача в заблуждение и не позволить сразу определить характер патологии.

Заключение. Приведенный клинический пример демонстрирует необходимость использования, помимо клинического и лабораторного исследования, дополнительных методов, среди которых наиболее доступным и информативным является УЗИ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;(1):5-7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostics and treatment of gout — a scientifically substantiated requirement for improving the work and life prognosis of patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2004;(1):5-7. (In Russ.)].
2. Сорочкая ВН, Елисеев МС. Подагра с тофусом, имитирующим опухоль грудного отдела позвоночника. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):113-116. [Sorotskaya VN, Eliseev MS. Gout with tophus mimicking a tumor of the thoracic spine. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2018; 56(1):113-116. (In Russ.)].
3. Mikuls TR, Saag KG. New insights into gout epidemiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Mar;18(2):199-203. doi: 10.1097/01.bor.0000209435.89720.7c.
4. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):109-15. doi: 10.1002/art.22466.
5. Владимиров СА, Елисеев МС, Раденска-Лоповок СГ, Барскова ВГ. Дифференциальная диагностика ревматоидного артрита и подагры. Современная ревматология. 2008;2(4):39-41. [Vladimirov SA, Eliseev MS, Radenska-Lopovok SG, Barskova VG. Differential diagnosis of rheumatoid arthritis and gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(4):39-41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2008-505.
6. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005 Jan;52(1):283-9. doi: 10.1002/art.20761.
7. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014 Jul 27;15:122. doi: 10.1186/1471-2369-15-122.
8. Насонов ЕЛ, редактор. Подагра. В кн. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253-64. [Nasonov EL, editor. Gout. In: *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64].
9. Dalbeth N, Stamp LK, Taylor WJ. What is remission in gout and how should we measure it? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1007-1009. doi: 10.1093/rheumatology/keaa853.
10. Башкова ИБ, Тарасова ЛВ, Бусалаева ЕИ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению подагры: насколько врачи первичного звена готовы к их обязательному соблюдению? *Терапия*. 2019;(8):74-80. [Bashkova IB, Tarasova LV, Busalaeva EI, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gout: how prepared are primary care physicians for their mandatory compliance? *Terapiya*. 2019;(8):74-80. (In Russ.)].
11. Pascart T, Norberciak L, Ea HK, et al. Patients With Early-Onset Gout and Development of Earlier Severe Joint Involvement and Metabolic Comorbid Conditions: Results From a Cross-Sectional Epidemiologic Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jul; 71(7):986-992. doi: 10.1002/acr.23706.
12. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheum*. 2019 Jun;71(6):991-999. doi: 10.1002/art.40807.
13. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):31-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315. Epub 2019 Jun 5.
14. Glazebrook KN, Guimarras LS, Murthy NS, et al. Identification of intraarticular and periarticular uric acid crystals with dual-energy CT: initial evaluation. *Radiology*. 2011 Nov;261(2):516-24. doi: 10.1148/radiol.11102485.
15. Pastor CM, Perez EA, Casares EG. Usefulness of ultrasound in the diagnosis of crystal deposition diseases. *Eur J Rheumatol*. 2022 Mar 9;11(3):S334-S347. doi: 10.5152/eurjrheum.2022.20129. Online ahead of print.
16. Полухина ЕВ. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата при подагре. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2023;(2):62-79. [Polukhina EV. Ultrasound examination of the musculoskeletal system in gout. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2023; (2):62-79. (In Russ.)].
17. Sommerhausen NS, Fletcher CD. Diffuse-type giant cell tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 50 cases with extraarticular disease. *Am J Surg Pathol*. 2000 Apr;24(4):479-92. doi: 10.1097/0000478-200004000-00002.
18. Goni V, Gopinathan NR, Radotra BD, et al. Giant cell tumour of peroneus brevis tendon sheath—a case report and review of literature. *BMJ Case Rep*. 2012 Jul 13;2012:bcr0120125703. doi: 10.1136/bcr.01.2012.5703.
19. Glowacki K.A. Giant cell tumors of tendon sheath. *Journal of the American Society for Surgery of the Hand*. 2003;3(2):100-107. doi:10.1016/s1531-0914(03)00025-1.
20. <https://ru.wikipedia.org/?curid=4064250&oldid=127616130>
21. Agarwal P, Gupta M, Srivastava A, Agarwal S. Cytomorphology of giant cell tumor of tendon sheath. A report of two cases. *Acta Cytol*. 1997 Mar-Apr;41(2):587-9. doi: 10.1159/000332562.
22. https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=251_1
23. De Schepper AM, Hogendoorn PC, Bloem JL. Giant cell tumors of the tendon sheath may present radiologically as intrinsic

- osseous lesions. *Eur J Radiol*. 2007 Feb;17(2):499-502. doi: 10.1007/s00330-006-0320-4.
24. Palmerini E, Staals EL, Maki RG, et al. Tenosynovial giant cell tumour/pigmented villonodular synovitis: outcome of 294 patients before the era of kinase inhibitors. *Eur J Cancer*. 2015 Jan;51(2):210-7. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.001. Epub 2014 Nov 24.
25. Iyer VK, Kapila K, Verma K. Fine-needle aspiration cytology of giant cell tumor of tendon sheath. *Diagn Cytopathol*. 2003 Aug;29(2):105-10. doi: 10.1002/dc.10319.
26. Wang Y, Tang J, Luo Y. The value of sonography in diagnosing giant cell tumors of the tendon sheath. *J Ultrasound Med*. 2007 Oct;26(10):1333-40. doi: 10.7863/jum.2007.26.10.1333.
27. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):31-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315. Epub 2019 Jun 5.
28. Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, et al. OMERACT Ultrasound Gout Task Force group. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1797-805. doi: 10.1093/rheumatology/kev112. Epub 2015 May 13.
29. Ikeda K, Osamura N, Tomita K. Giant cell tumour in the tendon sheath of the hand: importance of the type of lesion. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2007;41(3):138-42. doi: 10.1080/02844310601159766.
30. Ozben H, Coskun T. Giant cell tumor of tendon sheath in the hand: analysis of risk factors for recurrence in 50 cases. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Oct 21;20(1):457. doi: 10.1186/s12891-019-2866-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.08.2024/18.12.2024/24.12.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Пятницкая П.И. <https://orcid.org/0000-0002-6732-1146>

Оттева Э.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>

Полухина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-8760-4880>

Дифференциальная диагностика нетравматического гемартроза коленного сустава (случай из практики)

Роскидайло А.А.

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

Гемартроз (ГА) коленного сустава (КС) нетравматического происхождения нечасто встречается в практике травматолога-ортопеда. Для дифференциальной диагностики этой патологии требуются тщательный сбор анамнеза и клинический осмотр пациента, а пункция КС лишь подтвердит наличие крови в суставе. Диагностическая артроскопия с биопсией синовиальной оболочки помогает уточнить диагноз. Наиболее частыми причинами нетравматического ГА являются опухоли сосудистой или синовиального генеза, метастазы опухолей, а также прием больших доз антикоагулянтов в сочетании с сосудистой мальформацией. Представлено клиническое наблюдение развития симптомов нетравматического ГА на фоне приема антикоагулянтов, при этом задачей ортопеда было выявление истинной причины заболевания.

Ключевые слова: гемартроз; коленный сустав; пигментный виллонодулярный синовит.

Контакты: Анастасия Александровна Роскидайло; roskidailo@mail.ru

Для ссылки: Роскидайло АА. Дифференциальная диагностика нетравматического гемартроза коленного сустава (случай из практики). Современная ревматология. 2025;19(1):110–115. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-110-115

Differential diagnosis of non-traumatic knee hemarthrosis (case report)

Roskidaylo A.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Hemarthrosis (HA) of the knee of non-traumatic origin is rarely encountered in the practice of a traumatologist-orthopedic surgeon. The differential diagnosis of this pathology requires a thorough medical history taking and clinical examination of the patient, and a knee joint aspiration can only confirm the presence of blood in the joint. A diagnostic arthroscopy with a synovial biopsy helps to clarify the diagnosis. The most common causes of non-traumatic HA are tumors of vascular or synovial origin, tumor metastases and the use of high-dose anticoagulants in combination with a vascular malformation.

A clinical observation of the development of symptoms of non-traumatic HA on the background of anticoagulant use is presented, where the task of the orthopedic surgeon was to identify the true cause of the disease.

Keywords: hemarthrosis; knee joint; pigmented villonodular synovitis.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Roskidaylo; roskidailo@mail.ru

For reference: Roskidaylo AA. Differential diagnosis of non-traumatic knee hemarthrosis (case report). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):110–115. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-110-115

Гемартроз (ГА) коленного сустава (КС) – патологическое состояние, характеризующееся скоплением крови в полости КС, которое может быть вызвано различными причинами. Выделяют три формы ГА: посттравматический, нетравматический и послеоперационный. Каждая форма включает широкий спектр патологий [1].

Посттравматический ГА КС у взрослых чаще всего возникает из-за разрыва передней крестообразной связки (70%), реж – из-за вывиха надколенника (15%), разрыва мениска (10%), внутрисуставных переломов (2–5%), а также вследствие других травм (5%). Однако в юношеском возрасте наиболее частой причиной ГА является вывих надколенника [2, 3].

Нетравматический ГА может быть связан с патологией свертывающей системы крови (генетические заболевания, прием больших доз антикоагулянтов) либо с опухолями синовиальной оболочки. Ведущей причиной нетравматического

ГА является гемофилия, именно с ГА эта болезнь манифестирует наиболее часто. Еще одной причиной ГА может быть синовиальная гемангиома – доброкачественная опухоль сосудистой сети. В очень редких случаях ГА обусловлен метастазами злокачественных новообразований, а также близлежащих опухолей. Пигментный виллонодулярный синовит (ПВНС) представляет собой доброкачественное новообразование синовиальной оболочки и проявляется ГА. Рецидивирующий ГА, также может быть связан с болезнями печени или почек, дефицитом витамина К, антикоагулянтной терапией или анатомическими особенностями, такими как псевдоаневризма сосудов области КС [4, 5].

Редко встречается ГА после эндопротезирования КС или после артроскопических операций (около 2% случаев) [6].

Представляем клиническое наблюдение развития симптомов нетравматического ГА КС у пациентки, получавшей антикоагулянтную терапию.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 53 лет, в декабре 2019 г. обратилась в поликлинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с жалобами на ограничение движений в правом КС и его увеличение (наличие выпота в суставе).

Со слов пациентки, впервые жалобы на наличие внутрисуставного выпота появились в сентябре 2019 г., при этом травмы КС не было. Тогда же пациентка обратилась в травмпункт по месту жительства, где была выполнена пункция КС и получено 80 мл геморрагического содержимого. Затем пункции КС проводились неоднократно, в пунктате также выявлялась кровь. С диагнозом ГА пациентка была направлена на лечение в стационар по месту жительства. В стационаре при стандартном клиническом обследовании причина ГА не была установлена, проводилось лечение с помощью иммобилизации конечности в гипсовой лонгете в течение 3 нед. Поскольку лечение не привело к улучшению, пациентка обратилась в поликлинику НИИР им. В.А. Насоновой.

При сборе анамнеза было выяснено, что в марте 2019 г. пациентка обследовалась у кардиолога в связи с жалобами на сердцебиение. Поставлен диагноз мерцательной аритмии, назначена антикоагулянтная терапия. С марта 2019 г. постоянно получала варфарин в дозе 10 мг/сут.

В декабре 2019 г. при осмотре в поликлинике НИИР им. В.А. Насоновой: область правого КС увеличена за счет экссудативно-пролиферативных явлений. Кожа обычной окраски и влажности. Локальной гиперемии и гипертермии нет. Пальпация КС безболезненна. Активные и пассивные движения в КС умеренно болезненны, сгибание — 90°, разгибание — 0°. Надколенник ballotирует, определяется выпот в верхнем завороте. Гиперпрессия надколенника болезненна. Симптомы повреждения менисков отсутствуют. Боковой и переднезадней нестабильности нет. Нейроциркуляторных и трофических расстройств в стопах не выявлено.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) КС определялись гипертрофия синовиальной оболочки, свободная жидкость в полости сустава (рис. 1).

В асептических условиях была выполнена пункция КС, эвакуировано 80 мл жидкости геморрагического характера. При цитологическом исследовании в ней выявлено наличие гемосидерина.

Учитывая отсутствие травмы, рассматривался диагноз нетравматического ГА различной этиологии. Перечень дифференцируемых заболеваний включал опухоли синовиальной оболочки и сосудистые мальформации, которые на фоне приема антикоагулянтов могли стать источником кровотечения.

С целью исключения сосудистой патологии в подколенной области выполнена компьютерная томография (КТ) с ангиографией сосудов нижних конечностей, при которой сосудистой аномалии не обнаружено (рис. 2).

19.02.2020 проведена диагностическая артроскопия правого КС. Интраоперационно в полости сустава определялась кровь. Все отделы сустава заполняла гипертрофированная синовиальная оболочка коричневого цвета с увеличенными ворсинками (рис. 3). Выполнена биопсия синовиальной оболочки с последующим гистологическим исследованием. При гистологическом исследовании синовиальной оболочки определялись: пролиферация круглых полигональных синовиоцитов со скудной цитоплазмой, которые формируют пальцевидные выросты (ворсины); узлы, содержащие клеточный инфильтрат из

фибробластов, лимфоцитов, макрофагов с жировыми включениями и гемосидерином, инфильтрация многоядерными гигантскими клетками. Гистологическая картина соответствовала ПВНС (рис. 4).

Было решено выполнить двухэтапную синовэктомию. Первый этап включал открытую переднебоковую синовэктомию (рис. 5). Доступом Пайра произведена артротомия КС. Визуализированы внутрисуставные структуры. Все отделы сустава заполнены гипертрофированной синовиальной оболочкой бурого цвета. На наружном мыщелке бедренной кости — локальный дефект хряща, который заполнен паннусом. Удалена синовиальная оболочка из верхнего заворота, боковых каналов, межмышцелковой

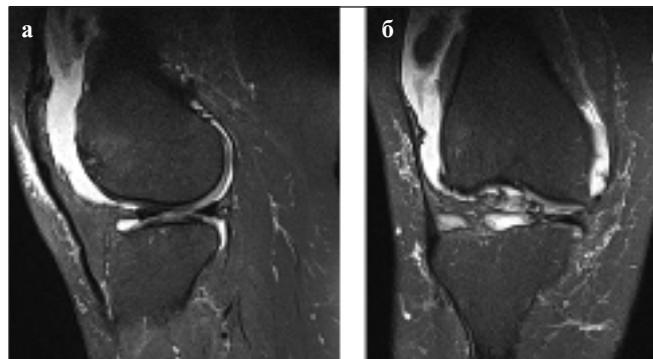


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы КС (а, б)
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the knee (a, b)

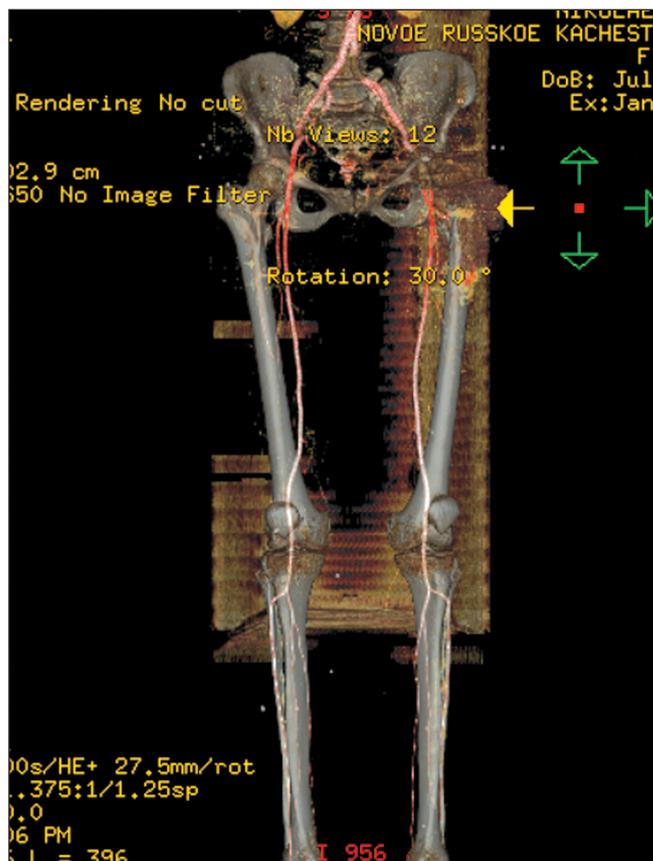


Рис. 2. КТ-ангиография
Fig. 2. CT angiography



Рис. 3. Вид синовиальной оболочки КС при артроскопии

Fig. 3. View of the synovial membrane of the knee joint during arthroscopy

арки, а также над и под латеральным и медиальным менисками.

Второй этап операции – задняя синовэктомия (рис. 6), проведен через 10 дней. После выделения сосудисто-нервного пучка была выполнена задняя артротомия, при которой удалены многочисленные узлы синовиальной оболочки из заднего отдела КС.

Пациентка выписана для амбулаторного долечивания. На амбулаторном этапе ей выполнено 10 сеансов лучевой терапии. При контрольном осмотре через 3 мес результат расценен как удовлетворительный (рис. 7, а–в).

Обсуждение. ПВНС – внутрисуставное пролиферативное заболевание синовиальной оболочки, описанное также ВОЗ как диффузный тип гигантоклеточной опухоли [7]. Впервые ПВНС упоминается в 1941 г. в работе Н.Л. Jaffe и соавт. [8] Авторы охарактеризовали патологию как пролиферативный процесс в синовиальной оболочке суставов и сухожилий, который склонен к рецидивированию после хирургического удаления. Несмотря на агрессивный рост и распространение патологической ткани на окружающие структуры сустава, ПВНС относят к доброкачественным идиопатическим пролиферативно-диспластическим заболеваниям [9, 10].

Этиология ПВНС до сих пор неясна. На сегодняшний день есть две теории его происхождения: одни авторы рассматривают ПВНС как доброкачественный диффузный гиперпластический процесс в синовиальной оболочке с разрастанием сосудов, другие – как хроническую воспалительную реакцию. Обсуждается также роль генетических факторов в развитии заболевания, в частности транслокации генов в одной паре хромосом, что ведет к гиперэкспрессии колониестимулирующего фактора 1. Его избыток вызывает гиперпродукцию гигантских клеток, макрофагов, остеокластов [11–13].

Гистологически заболевание представляет собой тено-синовиальную гигантоклеточную опухоль. При микроско-

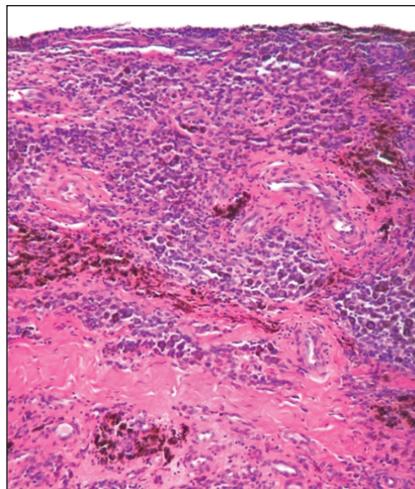


Рис. 4. Гистологическая картина синовиальной оболочки

Fig. 4. The histological picture of the synovial membrane

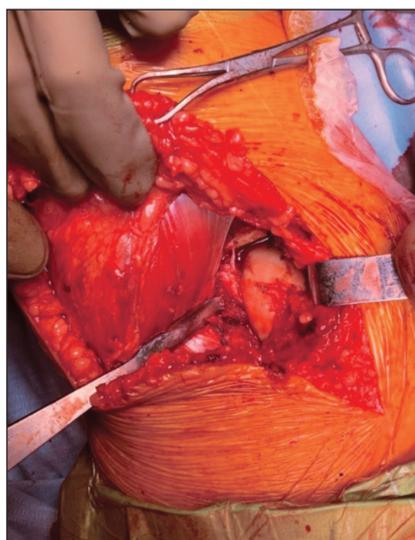


Рис. 6. Второй этап операции – задняя синовэктомия

Fig. 6. The second stage of the surgery – posterior synovectomy



Рис. 5. Первый этап операции – переднебоковая синовэктомия

Fig. 5. The first step of the surgery – anterolateral synovectomy

пическом исследовании выявляется гипертрофия синовиальных ворсин, которые образованы мононуклеарными клетками, фибробластами, гистиоцитами, а также макрофагами с большим количеством гемосидерина [14].

ПВНС – редкое заболевание, по данным зарубежных авторов, он встречается в 14 случаях на 1 млн человек. Обычно поражает взрослых в возрасте от 20 до 50 лет, средний возраст дебюта заболевания – 35 лет. По некоторым наблюдениям, ПВНС чаще отмечается у женщин. КС – наиболее излюбленная локализация болезни, на нее приходится около 80% всех случаев этой патологии [15, 16].

Основной симптом ПВНС – увеличение пораженного сустава. Боль в суставе имеет умеренную интенсивность и не доставляет страданий пациенту. Несмотря на значительное увеличение размеров КС, как правило, сохраняется полный объем движений. Заболевание часто протекает бессимптомно вплоть до нарушения функции сустава [17].

Диагностика ПВНС представляет определенные сложности ввиду отсутствия характерной клинической симптоматики. Для диагностики ПВНС используются различные методы лучевой визуализации, включая рентгенографию и МРТ. Однако из-за отсутствия специфических патогномоничных признаков, такое обследование не позволяет отличить ПВНС от других пролиферативных заболеваний синовиальной оболочки [18]. Некоторые исследователи утверждают, что при МРТ можно видеть отчетливые признаки ПВНС, однако зачастую требуются контрастирование, важна также соответствующая квалификация врача-рентгенолога. Существует классификация, выделяющая диффузную и локализованную формы ПВНС, а также его легкую и тяжелую степень [19]. Для окончательного установления диагноза ПВНС необходимо

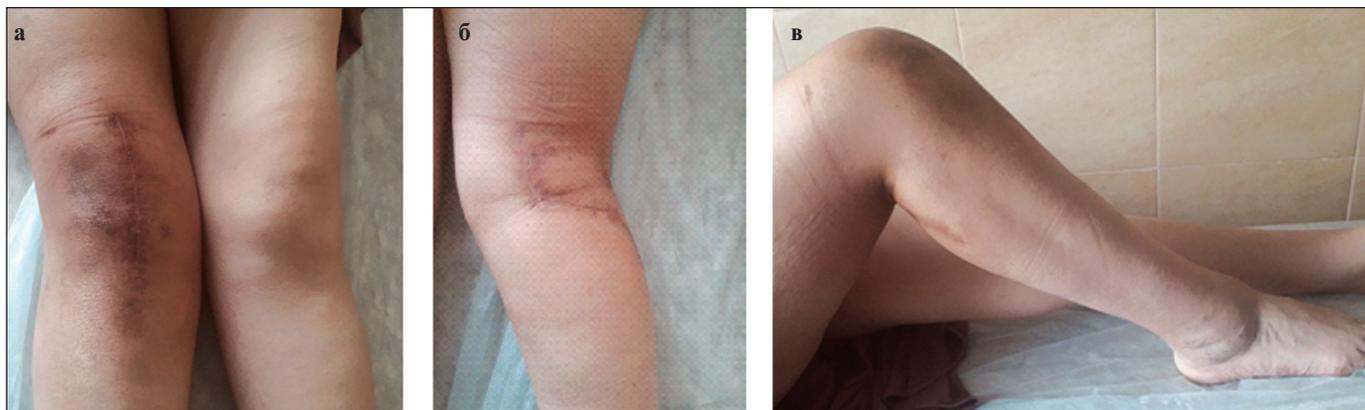


Рис. 7. Контрольный осмотр через 3 мес после операции (а–в)
Fig. 7. Follow-up examination 3 months after the surgery (a–c)

гистологическое исследование образца измененной синовиальной оболочки [20], полученного при артроскопии [21].

Утвержденных протоколов лечения ПВНС не разработано. Применяются хирургическое лечение и консервативные методы, в том числе лучевая терапия. Локализованная форма ПВНС успешно лечится удалением патологических тканей. Для диффузной формы ПВНС предлагаются разнообразные подходы, включающие как изолированное хирургическое лечение, так и его комбинацию с фармакотерапией [22].

В патогенезе ПВНС значимую роль играет гиперпродукция колониестимулирующего фактора 1. Для лечения заболевания используются ингибиторы тироксинкиназы (нилотиниб, иматиниб, эматузумаб) и тексидартиниб. Эти препараты имеют цитостатическую направленность и применяются также для лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний. По данным V. Ravi и соавт. [23], под влиянием иматиниба уменьшение очагов поражения отмечается у 50% пациентов с ПВНС, а стабилизация заболевания – у 33%. Однако после отмены препарата прогрессирование ПВНС возобновляется. Поэтому сегодня первым и основным шагом в лечении ПВНС считается не лекарственная терапия, а хирургическое вмешательство [23, 24].

Хирургическое удаление патологического очага является методом выбора как при изолированной, так и при диффузной форме заболевания. Открытая синовэктомия долгое время оставалась «золотым стандартом» лечения ПВНС [25]. Однако появилось несколько публикаций, в которых сравнивались результаты открытой и артроскопической синовэктомии. В ретроспективном исследовании H.F. Gu и соавт. [26], включавшем 41 пациента, не отмечено значимых различий результатов открытой и артроскопической синовэктомии при диффузной форме ПВНС. Данные этого исследования используются для популяризации артроскопии в лечении данного заболевания ввиду ее низкой травматичности, малой кровопотери и быстрого периода восстановления.

В более крупном ретроспективном исследовании M.W. Colman и соавт. [27] при диффузной форме ПВНС на-

блюдалось значимое преимущество комбинированного подхода (сочетание передней артроскопической и задней – открытой синовэктомии), при котором частота рецидивов снижается с 64 до 9% ($p=0,008$).

M.J.L. Mastboom и соавт. [28] в многоцентровом исследовании показали, что рецидивы после артроскопической синовэктомии возникают чаще как при локализованных, так и при диффузных формах ПВНС.

В настоящее время частота рецидивов и после открытых, и после артроскопических операций остается весьма существенной – от 8 до 17%, а при диффузном ПВНС она может достигать 46%. Следует отметить, что развитие рецидива ПВНС после хирургического лечения обусловлено недостаточной радикальностью резекции пораженной синовиальной оболочки, ее повышенной митотической активностью и вовлечением в процесс костной ткани [29, 30].

Лучевая терапия используется в качестве самостоятельного метода или в сочетании с хирургическим лечением ПВНС. Цель лучевой терапии – воздействие на оставшуюся синовиальную ткань при ее субтотальном удалении, а также на переходные зоны [29]. Послеоперационную адьювантную лучевую терапию применяют в виде дистанционного облучения пораженной области, а также в виде внутрисуставных инъекций радиоизотопных препаратов (иттрия-90, рения-186, эрбия-169, фосфата хрома-32P). В нескольких исследованиях сравнительной эффективности лучевой терапии получены противоречивые данные. Однако метатанализ 35 работ свидетельствует о том, что применение лучевой терапии уменьшает риск развития рецидива при диффузной форме ПВНС [31].

Заключение. Нетравматический ГА КС редко встречается в практике травматолога-ортопеда. ПВНС представляет собой доброкачественное новообразование синовиальной оболочки и проявляется ГА КС. Для его дифференциальной диагностики требуются тщательный сбор анамнеза и клинический осмотр пациента. Уточнить диагноз помогает диагностическая артроскопия с биопсией синовиальной оболочки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baker CL. Acute hemarthrosis of the knee. *J Med Assoc Ga.* 1992 Jun;81(6):301-5.
2. Adalberth T, Roos H, Lauren M, et al. Magnetic resonance imaging, scintigraphy, and arthroscopic evaluation of traumatic hemarthrosis of the knee. *Am J Sports Med.* 1997 Mar-Apr;25(2):231-7. doi: 10.1177/036354659702500217.
3. Olsson O, Isacson A, Englund M, Frobell RB. Epidemiology of intra- and peri-articular structural injuries in traumatic knee joint hemarthrosis – data from 1145 consecutive knees with subacute MRI. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Nov;24(11):1890-1897. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.006. Epub 2016 Jun 29.
4. Lombardi M, Cardenas AC. Hemarthrosis. Statpearls Last Update. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
5. Kawamura H, Ogata K, Miura H, et al. Spontaneous hemarthrosis of the knee in the elderly: etiology and treatment. *Arthroscopy.* 1994 Apr;10(2):171-5. doi: 10.1016/s0749-8063(05)80089-1.
6. Worland RL, Jessup DE. Recurrent hemarthrosis after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1996 Dec;11(8):977-8. doi: 10.1016/s0883-5403(96)80144-6.
7. Garner HW, Bestic JM. Benign synovial tumors and proliferative processes. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2013 Apr;17(2):177-8. doi: 10.1055/s-0033-1343095. Epub 2013 May 14.
8. Jaffe HL, Lichsteinstein L, Sutro CJ. Pigmented villonodular synovitis, bursitis and tenosynovitis. *Arch Pathol.* 1941;31:731-65.
9. de Saint Aubain Somerhausen N, van de Rijn M. Tenosynovial giant cell tumour, diffuse type. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Vol. 5. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013. P. 100–3.
10. Staals EL, Ferrari S, Donati DM, Palmerini E. Diffuse-type tenosynovial giant cell tumour: current treatment concepts and future perspectives. *Eur J Cancer.* 2016 Aug;63:34-40. doi: 10.1016/j.ejca.2016.04.022. Epub 2016 Jun 5.
11. Mastboom MJL, Verspoor FGM, Verschoor AJ, et al. Higher incidence rates than previously known in tenosynovial giant cell tumors. *Acta Orthop.* 2017 Dec;88(6):688-694. doi: 10.1080/17453674.2017.1361126. Epub 2017 Aug 8.
12. Cupp JS, Miller MA, Montgomery KD, et al. Translocation and expression of CSF1 in pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumor, rheumatoid arthritis and other reactive synovitides. *Am J Surg Pathol.* 2007 Jun;31(6):970-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e31802b86f8.
13. West RB, Rubin BP, Miller MA, et al. A landscape effect in tenosynovial giantcell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jan 17;103(3):690-5. doi: 10.1073/pnas.0507321103. Epub 2006 Jan 6.
14. Yudoh K, Matsuno H, Nezuka T, Kimura T. Different mechanisms of synovial hyperplasia in rheumatoid arthritis and pigmented villonodular synovitis: the role of telomerase activity in synovial proliferation. *Arthritis Rheum.* 1999 Apr;42(4):669-77. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<669::AID-ANR9>3.0.CO;2-V.
15. Akinci O, Akalin Y, Incesu M, Eren A. Long-term results of surgical treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2011;45(3):149-55. doi: 10.3944/AOTT.2011.2442.
16. Li Q, Che H, Li M, et al. Multifocal Pigmented villonodular synovitis in adult: a case report and review of the literature. *Archives of medicine.* 2015;7(2:6):1–3.
17. Kramer DE, Frassica FJ, Frassica DA, Cosgarea AJ. Pigmented villonodular synovitis of the knee: diagnosis and treatment. *J Knee Surg.* 2009 Jul;22(3):243-54. doi: 10.1055/s-0030-1247756.
18. Krause FG, Wroblewski JA, Younger ASE. Pigmented villonodular synovitis in both hindfeet. *Can J Surg.* 2009 Apr;52(2):E38-9.
19. Mastboom MJL, Verspoor FGM, Hanff DF, et al. Severity classification of Tenosynovial Giant Cell Tumours on MR imaging. *Surg Oncol.* 2018 Sep;27(3):544-550. doi: 10.1016/j.suronc.2018.07.002. Epub 2018 Jul 3.
20. Spanier D, Harrast M. Pigmented villonodular synovitis: an uncommon presentation of anterior hip pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005 Feb;84(2):131-5. doi: 10.1097/01.phm.0000150794.33166.3a.
21. Auregan JC, Bohu Y, Lefevre N, et al. Primary arthroscopic synovectomy for pigmented villo-nodular synovitis of the knee: recurrence rate and functional outcomes after a mean follow-up of seven years. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013 Dec;99(8):937-43. doi: 10.1016/j.otsr.2013.08.004. Epub 2013 Oct 23.
22. Van der Heijden L, Gibbons CL, Dijkstra PD, et al. The management of diffuse-type giant cell tumour (pigmented villonodular synovitis) and giant cell tumour of tendon sheath (nodular tenosynovitis). *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Jul;94(7):882-8. doi: 10.1302/0301-620X.94B7.28927.
23. Ravi V, Wang W, Araujo DM, et al. Imatinib in the treatment of tenosynovial giant-cell tumor and pigmented villonodular synovitis. *J Clin Oncol.* 2010;28(15 Suppl):10011.
24. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, et al. CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and doseexpansion phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):949-56. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00132-1. Epub 2015 Jul 12.
25. Nassar WA, Bassiony AA, Elghazaly HA. Treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with combined surgical and radiosyn oectomy. *HSS J.* 2009 Feb;5(1):19-23. doi: 10.1007/s11420-008-9104-5. Epub 2008 Dec 19.
26. Gu HF, Zhang SJ, Zhao C, et al. A comparison of open and arthroscopic surgery for treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Nov;22(11):2830-6. doi: 10.1007/s00167-014-2852-5. Epub 2014 Nov 12.
27. Colman MW, Ye J, Weiss KR, et al. Does combined open and arthroscopic synovectomy for diffuse PVNS of the knee improve recurrence rates? *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Mar;471(3):883-90. doi: 10.1007/s11999-012-2589-8.
28. Mastboom MJL, Palmerini E, Verspoor FGM, et al. Surgical outcomes of patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumours: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20(6):877-886. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30100-7. Epub 2019 Apr 24.
29. Панышин ГА. Пигментированный ворсинчато-узловой синовит. Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии. 2016;16(2):2. [Pan'shin GA. Pigmented villous-nodular synovitis. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii.* 2016;16(2):2. (In Russ.)].
30. Koca G, Ozsoy H, Atilgan HI, et al. Application of rhenium-186 radiosynovectomy in elbow diffuse pigmented villonodular synovitis – a case report with multiple joint involvement. *Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Sep;46(3):215-7. doi: 10.1007/s13139-012-0152-x. Epub 2012 Jul 13.
31. Mollon B, Lee A, Busse JW, et al. The effect of surgical synovectomy and radiotherapy on the rate of recurrence of pigmented villonodular synovitis of the knee: an individual patient meta-analysis. *Bone Joint J.* 2015 Apr;97-B(4):550-7. doi: 10.1302/0301-620X.97B4.34907.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.12.2024/27.01.2025/30.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №12304180014-0.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи одобрена автором.

The article was prepared within the framework of the basic research topic №12304180014-0.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Роскидайло А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4927-4291>

Пелубипрофен – новый представитель класса нестероидных противовоспалительных препаратов для терапии боли в спине и болевого синдрома при ревматических поражениях скелетно-мышечного аппарата

Ли́ла А.М.^{1,2}, Парфенов В.А.³, Каратеев А.Е.¹, Адашева Т.В.⁴, Алексеева Л.И.^{1,2}, Афанасьев В.В.⁴, Баранцевич Е.Р.⁵, Воробьева О.В.³, Давыдов О.С.⁶, Екушева Е.В.⁷, Загребнева А.И.⁸, Искра Д.А.⁹, Кукушкин М.Л.⁶, Рачин А.П.¹⁰, Филатова Е.С.¹, Чурюканов М.В.³, Широков В.А.¹¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ⁷Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва; ⁸ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ⁹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹⁰Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии, Москва; ¹¹ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», Мытищи

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская 4;

⁵Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁶Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8;

⁷Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28; ⁸Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁹Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ¹⁰Россия, 119361, Москва, ул. Большая Очаковская, 12;

¹¹Россия, 141014, Московская область, Мытищи, ул. Семашко, 2

18 декабря 2024 г. состоялось заседание Совета экспертов, посвященное подходам к терапии неспецифической боли в спине и болевых синдромов при ревматических поражениях скелетно-мышечного аппарата. Было отмечено, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются основным средством лечения боли, обусловленной воспалением, и оптимальная терапия должна обеспечить баланс между высокой эффективностью и хорошей переносимостью у конкретного пациента. В Российской Федерации зарегистрирован новый НПВП пелубипрофен (Пелубио®), который, согласно данным исследований, демонстрирует сопоставимую с неселективными и селективными НПВП эффективность при сохранении высокого профиля безопасности. В резолюции Совета экспертов указано, что в условиях российской клинической практики с учетом зарегистрированных показаний пелубипрофена и принятых в России клинических рекомендаций этот препарат может назначаться для терапии острой и хронической неспецифической боли в спине, радикулопатии, остеоартрита (включая гонартроз и коксартроз) и ревматоидного артрита.

Ключевые слова: боль в спине; воспаление; ревматоидный артрит; остеоартрит; нестероидные противовоспалительные препараты; пелубипрофен; эффективность; безопасность.

Контакты: Александр Михайлович Ли́ла; amlila@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Парфенов ВА, Каратеев АЕ, Адашева ТВ, Алексеева ЛИ, Афанасьев ВВ, Баранцевич ЕР, Воробьева ОВ, Давыдов ОС, Екушева ЕВ, Загребнева АИ, Искра ДА, Кукушкин МЛ, Рачин АП, Филатова ЕС, Чурюканов МВ, Широков ВА. Пелубипрофен – новый представитель класса нестероидных противовоспалительных препаратов для терапии боли в спине и болевого синдрома при ревматических поражениях скелетно-мышечного аппарата. Современная ревматология. 2025;19(1):116–123. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-116-123

Pelubiprofen is a new member of the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of back pain and pain in rheumatic musculoskeletal disorders

Lila A.M.^{1,2}, Parfenov V.A.³, Karateev A.E.¹, Adasheva T.V.⁴, Alekseeva L.I.^{1,2}, Afanasyev V.V.⁴, Barantsevich E.R.⁵, Vorobyeva O.V.³, Davydov O.S.⁶, Ekusheva E.V.⁷, Zagrebneva A.I.⁸, Iskra D.A.⁹, Kukushkin M.L.⁶, Rachin A.P.¹⁰, Filatova E.S.¹, Churyukanov M.V.³, Shirokov V.A.¹¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁶The Institute of general pathology and pathophysiology, Moscow; ⁷Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA, Moscow; ⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ¹⁰National Association of Comorbid Neurology Experts, Moscow; ¹¹F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Mytishchi 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁴4, Dolgorukovskaya Street, Moscow 127006, Russia; ⁵6-8, L'va Tolstogo Street, Saint Petersburg 197022, Russia; ⁶8, Baltiyskaya Street, Moscow 125315, Russia; ⁷28, Orehoviy Avenue, Moscow 115682, Russia; ⁸1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; ⁹2, Litovskaya Street, Saint-Petersburg 194100, Russia; ¹⁰12, Bolshaya Ochakovskaya Street, Moscow 119361, Russia; ¹¹2, Semashko Street, Mytishchi 141014, Russia

On December 18, 2024, a meeting of the Expert Council was held to discuss approaches to the treatment of non-specific back pain and pain in rheumatic musculoskeletal disorders. It was noted that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain the mainstay of therapy for inflammation-related pain and that optimal therapy should provide a balance between high efficacy and good tolerability in each patient. A new NSAID, pelubiprofen (Pelubio®), has been registered in the Russian Federation. According to research data, its efficacy is comparable to that of non-selective and selective NSAIDs and at the same time the drug has a high safety profile. The resolution of the Expert Council states that this medicine can be prescribed within the framework of Russian clinical practice, considering the registered indications for pelubiprofen and the clinical guidelines adopted in Russia for the treatment of acute and chronic non-specific back pain, radiculopathy, osteoarthritis (including gonarthrosis and coxarthrosis) and rheumatoid arthritis.

Keywords: back pain; inflammation; rheumatoid arthritis; osteoarthritis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; pelubiprofen; efficacy; safety.
Contact: Alexander Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Parfenov VA, Karateev AE, Adasheva TV, Alekseeva LI, Afanasyev VV, Barantsevich ER, Vorobyeva OV, Davydov OS, Ekusheva EV, Zagrebneva AI, Iskra DA, Kukushkin ML, Rachin AP, Filatova ES, Churyukanov MV, Shirokov VA. Pelubiprofen is a new member of the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of back pain and pain in rheumatic musculoskeletal disorders. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2025;19(1):116–123. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-116-123

Боль является ведущим субъективным симптомом ряда заболеваний скелетно-мышечной системы: остеоартрита (ОА), ревматоидного артрита (РА), неспецифической боли в спине (НБС) и шее (НБШ) [1–3]. Высокие показатели распространенности и заболеваемости определяют значимость этих патологий как для системы здравоохранения, так и для общества и экономики в целом. По последним данным ВОЗ, заболеваниями опорно-двигательного аппарата, включая боль в пояснице, боль в шее, переломы, другие травмы, ОА и РА, страдают примерно 1,71 млрд пациентов в мире, при этом боль в пояснице отмечалась в 570 млн случаев, ОА – в 528 млн, боль в шее – в 222 млн, а РА – в 18 млн [4]. В исследовании глобального бремени болезней ОА, РА, НБС и НБШ, а также подагра объединены в единую группу – «Ске-

летно-мышечные заболевания» (СМЗ) и установлено, что в 2019 г. зарегистрировано 322,75 млн новых случаев СМЗ, 117,54 тыс. смертей и 150,08 млн потерянных лет здоровой жизни, связанных с этими заболеваниями [5].

В России, по состоянию на 2023 г., болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс МКБ-10) диагностированы у 12 858 млн человек, причем у 2864 млн они выявлены впервые [6].

Патогенез боли при СМЗ имеет многофакторный характер, однако ключевую роль в нем играет каскад взаимосвязанных реакций: повреждение тканей, воспалительный ответ и неполная репарация тканей. Кроме того, свой вклад вносят такие феномены, как защитный мышечный гипертонус и спазм, невропластические изменения, генетически

обусловленные особенности ноцицептивной системы, нейроэндокринный фон, сопутствующие заболевания, характерологические особенности пациента [7, 8].

Процесс воспаления запускается при повреждении тканей на фоне воздействия механических (при ОА, НБС или НБШ) или аутоиммунных (при РА) факторов. Повреждение активирует ряд важных внутриклеточных сигнальных путей (Fas-FasL, TRAIL-DR, ФНО α -ФНОR1, ИКК α /ИКК β , MAPK, NF- κ B), которые вызывают каскадный синтез каспаз, обеспечивающих апоптоз и некроптоз поврежденных клеток и матриксных металлопротеиназ, которые разрушают межклеточный матрикс. Продукты распада клеток и межклеточного матрикса способствуют активации резидентных макрофагов, разрушающих поврежденные клетки и синтезирующих различные цитокины и хемокины: интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон (ИНФ) γ , CXCL8, CCL2-5, CXCL10. Эти провоспалительные цитокины вызывают хемотаксис и активацию новых участников воспаления — моноцитов, нейтрофилов, естественных киллеров, Т-лимфоцитов. Как первичный механический фактор, так и синтез или миграция из плазмы провоспалительных медиаторов — простагландина (ПГ) E2, лейкотриена B4, фактора роста нервов, субстанции P, гистамина и брадикинина — приводят к активации ноцицепторов синовиальной оболочки суставов, субхондральной кости, надкостницы, мышц и энтезисов. Продукты разрушения клеток и межклеточного матрикса: фрагменты ДНК и РНК, коллагена и липопротеинов, белки теплового шока (Hsp60, Hsp70 и Hsp90), мочевиная кислота, свободные жирные кислоты, ионы K⁺ и H⁺, молекулярный паттерн повреждения (DAMP) способствуют дополнительной сенситизации ноцицепторов [8–13].

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов

Патогенез боли при СМЗ определяет центральную роль противовоспалительных препаратов в терапии таких пациентов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются большой группой лекарственных средств, характеризующихся единым механизмом действия: блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типов и, как следствие, уменьшением продукции в очаге воспаления ПГЕ2, в результате чего развивается обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. НПВП — основной инструмент лечения боли, сопровождающей широкий круг заболеваний и патологических состояний [14].

По данным систематических обзоров и метаанализов, НПВП наряду с миорелаксантами наиболее эффективно уменьшают боль и длительность нетрудоспособности у пациентов в краткосрочной перспективе. НПВП обеспечивают наилучший баланс между вредом и пользой по сравнению с препаратами иных групп у пациентов с НБС [15].

Как показано в метаанализе, посвященном применению НПВП в лечении острой боли в нижней части спины (БНЧС), эти препараты были несколько более эффективными, чем плацебо, в отношении кратковременного уменьшения боли, снижения частоты инвалидизации и общего улучшения. При сравнении селективных ингибиторов ЦОГ2 и неселективных НПВП не выявлено четкой разницы в кратковременном уменьшении боли. На основании анализа полученных данных авторы делают вывод, что пока недостаточно информации

об опыте применения НПВП в долгосрочной перспективе, так как в большинстве работ уделяется внимание их краткосрочному использованию [16].

Проблема длительного назначения НПВП у взрослых пациентов с БНЧС освещается в Кокрейновском обзоре 2023 г. Установлено, что у части пациентов боль сохраняется >6 нед, НПВП могут оказывать обезболивающий эффект в среднесрочной перспективе (от 3 мес до 12 мес после лечения) без нежелательных явлений (НЯ), характерных для миорелаксантов и опиоидов [17].

Систематический обзор и метаанализ 2020 г., включавший 72 рандомизированных контролируемых исследования — РКИ (n=26 424), еще раз подтвердил значимое обезболивающее действие НПВП, достигающее максимума к 10–14-му дню лечения. Вместе с тем было отмечено, что эффективность НПВП снижается при длительном приеме (в течение 3–6 мес). Похожая закономерность наблюдалась и при оценке функции суставов: максимальное улучшение выявлялось через 2 нед после начала лечения со значительным снижением эффекта к 26-й неделе. Авторы метаанализа продемонстрировали, что применение НПВП ассоциируется с увеличением частоты НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (относительный риск, ОР 1,36; 95% доверительный интервал, ДИ 1,25–1,49) и сердечно-сосудистой системы — ССС (ОР 1,37; 95% ДИ 1,05–1,77). Большинство НЯ были преходящими и легкой степени тяжести; наиболее часто развивались диспепсия, диарея, периферические отеки, повышение артериального давления [18].

Профиль безопасности НПВП во многом определяется профилем их селективности в отношении двух типов ЦОГ: 1-го типа (конститутивный фермент, участвующий в синтезе ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов, почечный кровоток) и 2-го типа (экспрессируется в норме эндотелиальными сосудистыми клетками, которые синтезируют простаглицлин; экспрессия в других органах и тканях происходит в ответ на действие провоспалительных медиаторов и митогенных стимуляторов: цитокинов, эндотоксинов, факторов роста, опухолевых промоторов и некоторых онкогенов, таких как v-src, v-Ha-ras, HER2/neu, Wnt) [19].

Осложнения со стороны ЖКТ — наиболее частая и хорошо изученная патология, ассоциированная с приемом НПВП. Главными элементами патогенеза этих осложнений считаются блокада ЦОГ1, что характерно для неселективных НПВП, и уменьшение синтеза «цитопротекторных» ПГ. Снижение защитного потенциала слизистой оболочки приводит к ее повреждению под действием внешних факторов агрессии: соляной кислоты в верхних отделах ЖКТ, содержимого кишечника (ферментов, желчных кислот, бактерий в тонкой и толстой кишке) [20–22].

Тромбоэмболические осложнения НПВП определяются способностью этих препаратов подавлять ЦОГ2-зависимый синтез простаглицлина клетками сосудистого эндотелия, не оказывая влияния на синтез тромбосана A2 (TxA2) тромбоцитами, контролируемый ЦОГ1. Возникающее нарушение баланса простаглицлина/TxA2 при неблагоприятных обстоятельствах может вызывать усиленную активацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов и увеличение риска тромбообразования. Кроме того, прогипертензивное действие НПВП дополнительно повышает риск развития кардиоваскулярных катастроф [23–25].

При выборе НПВП необходимо принимать во внимание наличие и характер факторов риска НЯ, сопутствующих заболеваний, взаимодействие с другими лекарственными средствами. НПВП не комбинируют друг с другом, не применяют длительно (желательно ограничиться 10–14 днями лечения), что существенно снижает риск возникновения НЯ со стороны ЖКТ, ССС и других систем [1, 26].

Подходы к применению НПВП в клинической практике закреплены в ряде документов. НПВП показаны в качестве симптоматического обезболивающего средства при широком круге заболеваний и патологических состояний [14]. В соответствии с утвержденными Минздравом России клиническими рекомендациями для лечения НБС применяются нелекарственные методы (информирование пациента о заболевании, сохранение физической активности, занятия лечебной физкультурой и психологические методы терапии) и фармакотерапия. НПВП должны использоваться в качестве первой линии фармакотерапии у пациентов с острой, подострой или обострением хронической БНЧС, так как они облегчают боль и повышают функциональную активность пациента. Следует назначать НПВП в эффективных дозах на минимально необходимый срок, чтобы снизить риск возникновения НЯ. Предпочтительнее использовать пероральные формы НПВП, поскольку парентеральное применение не имеет преимуществ в эффективности, но существенно уступает в безопасности [1].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, лечение РА должно обеспечивать ремиссию или низкую активность (альтернативная цель) заболевания. Для этого предлагается активное назначение противовоспалительной терапии и регулярный контроль за состоянием пациента с момента установления диагноза. Для уменьшения боли в суставах следует применять НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект. НПВП не влияют на прогрессирование морфологических изменений [26].

Клинические рекомендации «Гонартроз» и «Коксартроз» предписывают проводить лечение на протяжении всей жизни пациента, а основу его составляет сочетание нефармакологических, фармакологических и хирургических методов. Цель лечения – уменьшение боли, предотвращение нарастания функциональной недостаточности в пораженном суставе, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, предупреждение и сокращение числа НЯ, связанных с фармакотерапией. Выбор методов лечения зависит от жалоб и ожиданий пациента, выраженности клинических проявлений, степени функциональных ограничений и стадии заболевания. Взрослым пациентам при умеренной и выраженной боли в пораженных суставах для быстрого и эффективного ее уменьшения НПВП назначают с учетом коморбидности. Отдельно подчеркивается, что взрослым пациентам при наличии боли показан непрерывный курс НПВП, который обеспечивает лучший контроль симптомов, чем прием НПВП в режиме «по требованию» [27, 28].

Пелубипрофен

В нашей стране зарегистрирован препарат Пелубио® (МНН – пелубипрофен), который является новым представителем класса НПВП в России [29]. Пелубипрофен – производное арилпропионовой кислоты. Механизм его действия

обусловлен ингибированием ЦОГ1 и ЦОГ2, приводящим к торможению синтеза ПГ – медиаторов боли, воспаления и гипертермической реакции [30]. Пелубипрофен ингибирует преимущественно ЦОГ2: индекс селективности ЦОГ1/ЦОГ2 (IC_{50}) составляет 3,7, что позволяет отнести его к частично селективным ингибиторам ЦОГ. Данный профиль селективности обеспечивает баланс безопасности НПВП с учетом риска развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС [31].

Индекс селективности различных НПВП [31–34] Selectivity index of various NSAIDs [31–34]

НПВП	IC_{50} ЦОГ1/ЦОГ2
Кетопрофен	0,12
Ибупрофен	0,5
Напроксен	0,7
Диклофенак	2,9
Пелубипрофен	3,7
Ацеклофенак	3,8
Нимесулид	7,3
Мелоксикам	18
Целекоксиб	30

В доклинических исследованиях продемонстрировано, что пелубипрофен не только ингибирует активность ЦОГ, что проявлялось в выраженном подавлении продукции ПГЕ2, но и способен блокировать внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF- κ B, а также подавлять продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ФНО α [31].

Противовоспалительное и обезболивающее действие пелубипрофена по сравнению с индометацином, кетопрофеном, напроксеном, локсопрофеном натрия изучалось на моделях соответствующих состояний на животных. На животных моделях острого и хронического воспаления было показано, что пелубипрофен имеет значительно более высокую активность, чем референтные НПВП. Обезболивающий эффект пелубипрофена в моделях по методу Рэндалла–Селитто, послеожоговой болевой реакции и адьювантного артрита также превышал таковой индометацина, кетопрофена и напроксена [29].

Пелубипрофен быстро абсорбируется после приема внутрь: максимальная концентрация достигается в течение 2 ч. Прием пищи практически не влияет на фармакокинетику препарата: рКа составляет 4,27, а C_{max} – 1,3 ч. Пелубипрофен является пролекарством, так как большая часть действующего вещества метаболизируется с образованием соединений, которые имеют более высокую противовоспалительную активность, чем исходное вещество. Препарат выводится почками и через кишечник: >60% – почками, 40% – через кишечник в течение 24 ч. Препарат проникает в грудное молоко, но там его концентрация ниже, чем в плазме крови [29, 30].

Клиническая эффективность пелубипрофена у пациентов с различными СМЗ изучалась в ряде хорошо спланированных

РКИ с активным контролем, в качестве которого использовались ацеклофенак, диклофенак и целекоксиб.

Эффективности и безопасности пелубипрофена по сравнению с ацеклофенаком у пациентов с БНЧС было посвящено двойное слепое многоцентровое РКИ фазы III [35]. Эффективность препаратов определялась по среднему изменению оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 100 мм; первичная конечная точка), индексу инвалидности Освестри (ИИО), общей оценке врача (5-балльная шкала), общей частоте использования и дозе препаратов для облегчения симптомов (вторичные конечные точки) в 1-й, на 7-й, 14-й и 28-й дни. В исследование для анализа безопасности было включено 263 пациента, из них 133 (50,56%) – в основную группу (пелубипрофен 90 мг/сут) и 130 (49,45%) – в контрольную (ацеклофенак 200 мг/сут).

Среднее изменение оценки боли по ВАШ между исходным уровнем (1-й день) и после курса лечения (28-й день) в основной группе составляло $30,00 \pm 19,85$ мм, а в контрольной группе – $28,88 \pm 17,86$ мм.

Изменение ИИО было оценено в конце клинического исследования. При этом параметр «Интенсивность боли» в основной и контрольной группах снизился в среднем на $1,27 \pm 0,99$ и $1,10 \pm 0,97$ ($p < 0,0001$), «Положение стоя» – на $0,70 \pm 0,97$ и $0,45 \pm 0,63$ ($p = 0,0340$), «Поездки» – на $0,90 \pm 0,88$ и $0,55 \pm 0,84$ ($p = 0,0039$) соответственно. Однако в отношении других показателей статистически значимых различий между двумя группами не обнаружено.

НЯ были выявлены у 38 (28,57%) пациентов. Наиболее частые НЯ, зарегистрированные в основной группе: изжога – у 8 (6%) пациентов, нарушение работы пищеварительной системы – у 5 (4%), отек лица – у 4 (3%), повышение уровня азота мочевины в крови – у 4 (3%), абдоминальный дискомфорт – у 4 (3%). Разница в частоте НЯ между основной и контрольной группой была статистически незначимой ($p = 0,9843$). В основной группе у 26 (19,55%) пациентов наблюдалось 35 НЯ, вероятно связанных с приемом исследуемого препарата, тогда как в контрольной группе у 23 (17,69%) пациентов выявлено 40 подобных НЯ. Различия в частоте развития НЯ между двумя группами было статистически незначимым ($p = 0,6990$) [35].

Сравнение эффективности и безопасности пелубипрофена и ацеклофенака в лечении симптоматического ОА коленного сустава проводилось в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании фазы IV с участием 187 пациентов в возрасте 35–80 лет, которые получали пелубипрофен по 90 мг/сут (основная группа, $n = 94$) или ацеклофенак по 200 мг/сут (контрольная группа, $n = 93$) в течение 4 нед. Оценка статуса больных выполнялась исходно, а также на 2-й и 4-й неделях лечения. Первичная конечная точка – изменение оценки боли по ВАШ на 4-й неделе терапии по сравнению с исходным уровнем; вторичные конечные точки – изменение интенсивности боли по ВАШ на 2-й неделе терапии по сравнению с исходным уровнем; изменение суммы баллов по K-WOMAC (Korean Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index) между исходным уровнем и 2-й или 4-й неделей терапии; общая оценка пациента на 2-й и 4-й неделях по 5-балльной шкале Лайкерта (где 5 – отлично, 1 – очень плохо); частота и объем использования резервных препаратов для снятия симптомов на 0-й, 2-й и 4-й неделях. В этой работе эффективность пелубипрофена оказалась со-

поставима с таковой ацеклофенака. Оценка боли по ВАШ в группе пелубипрофена составила в среднем 57,9 мм на 0-й неделе и 35,9 мм на 4-й неделе, в группе ацеклофенака – 56,3 и 34,4 мм, среднее изменение оценки боли по ВАШ – $-22,0$ и $-21,9$ мм соответственно. Разница в изменении боли по ВАШ между этими группами равнялась $-0,05$, одностронний 97,5% ДИ ($-4,56$; $6,25$) соответствовал критериям наименьшей эффективности.

В основной группе у 10 (10,6%) пациентов наблюдалось 11 НЯ, а в контрольной группе у 25 пациентов – 38 НЯ. Расценены как связанные с приемом препарата 26 НЯ, среди них наиболее частыми были НЯ со стороны ЖКТ (всего 14 случаев, 7 случаев диспепсии). В группе пелубипрофена наблюдалось значительно меньшее число НЯ, связанных с приемом препарата ($n = 5$, 5%), чем в группе ацеклофенака ($n = 16$, 17%), $p = 0,011$. Среди НЯ, связанных с приемом препарата, в группе пелубипрофена оказалось значительно меньше НЯ со стороны ЖКТ по сравнению с группой ацеклофенака (3% против 11%; $p = 0,048$) [36].

В России проведено регистрационное открытое сравнительное многоцентровое РКИ эффективности и безопасности препарата PhaI-PP (МНН – пелубипрофен), таблетки 30 мг (ООО «ФармАртис Интернешнл», Россия) и препарата сравнения Вольгарен® (МНН – диклофенак), таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 50 мг («Новартис Фарма» АГ, Швейцария) в качестве симптоматической терапии ОА коленных суставов. Курс терапии составлял 42 дня. В исследование было рандомизировано 138 пациентов (по 69 пациентов в каждую группу). Полностью завершили исследование в соответствии с протоколом 134 пациента, в том числе 66 – в основной группе (пелубипрофен по 90 мг/сут) и 68 – в группе сравнения (диклофенак по 100 мг/сут). Основной популяцией для оценки эффективности были 134 пациента, завершивших исследование согласно протоколу (популяция Per Protocol, PP): 66 – в группе пелубипрофена и 68 – в группе диклофенака.

Показатели главного параметра эффективности в этом исследовании – «Разность средних значений выраженности боли в целевом коленном суставе по ВАШ после прохождения 15 м по ровной поверхности, измеренная в обеих группах, между двумя временными точками: на момент визита 6 (через 42 дня после начала приема препарата) по сравнению с исходным значением на момент визита 2 (перед началом приема препарата)» – были сопоставимы в двух группах. Среднее значение разности выраженности боли по ВАШ 100 мм между 2-м и 6-м визитом в группе диклофенака составило 49,75 мм, в группе пелубипрофена – 50,08 мм.

Отсутствовали различия между группами терапии при сравнительной оценке выраженности клинических симптомов ОА, боли, скованности по всем субшкалам WOMAC между визитами 2 и 4; 2 и 5; 2 и 6, а также частоты достижения ответа на терапию по критерию OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials–Osteoarthritis Research Society International; оценка эффективности лечения ОА: изменение выраженности боли и функции суставов после терапии) на 2-й, 4-й и 6-й неделях лечения.

В группе пелубипрофена было выявлено 24 НЯ у 16 пациентов, в группе диклофенака – 29 НЯ у 22 пациентов. Не обнаружено межгрупповых различий в числе НЯ ни по одному системно-органному классу, а также ни по одному показателю, характеризующему НЯ.

Полученные результаты свидетельствуют о неменьшей терапевтической эффективности и сопоставимом профиле безопасности препарата пелубипрофен, таблетки 30 мг, по сравнению с препаратом диклофенак у пациентов с болью при ОА коленного сустава [37].

В двойном слепом маскированном многоцентровом РКИ неменьшей эффективности фазы III в параллельных группах сравнивались эффективность и безопасность пелубипрофена и целекоксиба у пациентов с РА. Первичной конечной точкой являлось среднее изменение оценки боли по ВАШ на 42-й день относительно исходного значения. Вторичными конечными точками были: частота ответа по критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology); частота ответа по ACR20 (улучшение на 20% по сравнению с исходным уровнем числа болезненных суставов, числа припухших суставов, общей оценки активности по мнению врача/пациента, оценки пациентом интенсивности боли в суставах по ВАШ, острофазовых показателей – СОЭ или СРБ); снижение индекса КНАQ (Korean Health Assessment Questionnaire); уменьшение продолжительности утренней скованности; частота использования резервных препаратов для снятия боли и сравнение безопасности по частоте НЯ.

Пациенты в группе пелубипрофена получали пелубипрофен 30 мг 3 раза в день и капсулу плацебо целекоксиба 2 раза в день; пациенты в группе целекоксиба – капсулу 200 мг препарата с торговым названием Целебрекс® 2 раза в день и таблетку плацебо пелубипрофена 3 раза в день. Период приема препаратов составил 6 нед. Среднее уменьшение боли по ВАШ достигло $26,2 \pm 19,5$ мм ($0,0-80,0$ мм) в группе пелубипрофена и $21,2 \pm 20,8$ мм ($-20,0-90,0$ мм) в группе целекоксиба. Разница между двумя группами равнялась $5,0 \pm 20,1$ мм, а нижняя граница 97,5% ДИ – $-2,3$ мм, что выше предела неменьшей эффективности $-10,0$ мм. Таким образом, анализ первичной конечной точки показал, что пелубипрофен не уступает целекоксибу. Результаты анализа ITT (Intention-to-Treat – все пациенты, изначально рандомизированные в исследование) для первичной конечной точки соответствовали результатам анализа РР (все пациенты, завершившие исследование согласно протоколу); разница – $4,7 \pm 20,8$; 97,5% ДИ – от $-2,2$ до ∞ .

При оценке вторичных конечных точек установлено, что среднее снижение КНАQ составило $0,2 \pm 0,5$ в группе пелубипрофена и $0,2 \pm 0,5$ в группе целекоксиба (разница $0,0 \pm 0,5$; 97,5% ДИ от $-0,2$ до ∞). Среднее снижение частоты приема резервных препаратов для снятия симптомов достигало $-1,39 \pm 3,68$ в группе пелубипрофена и $-0,72 \pm 3,39$ в группе целекоксиба (разница $0,7 \pm 3,5$; 97,5% ДИ от $-0,6$ до ∞), а среднее снижение общего использования резервных препаратов – $1,38 \pm 3,58$ в группе пелубипрофена и $0,71 \pm 3,53$ в группе целекоксиба (разница $0,7 \pm 3,6$; 97,5% ДИ от $-0,6$ до ∞).

НЯ отмечены у 50,6% пациентов в группе пелубипрофена и у 36,8% в группе целекоксиба ($p=0,09$). У 24 (31,2%) пациентов в группе пелубипрофена и 14 (20,6%) в группе целекоксиба зарегистрирована 51 неблагоприятная лекарственная реакция (34 против 17 событий соответственно; $p=0,15$). В группе пелубипрофена они были представлены болью в желудке в 9 (11,7%) случаях, нарушением работы пищеварительной системы в 2 (2,6%), потерей аппетита в 2 (2,6%) и запором в 2 (2,6%).

Пелубипрофен оказался столь же эффективным, как и целекоксиб, для уменьшения боли и снятия скованности при умеренном и тяжелом РА. Кроме того, оба вида лечения в целом хорошо переносились, хотя у пелубипрофена отмечен несколько менее благоприятный профиль безопасности со стороны ЖКТ. Результаты этого 6-недельного исследования указывают на то, что оба препарата эффективны и достаточно безопасны при лечении пациентов с умеренным и тяжелым РА [38].

Таким образом, пелубипрофен является новым представителем большого класса НПВП, зарегистрированных в Российской Федерации. Действие пелубипрофена реализуется посредством блокады ферментов ЦОГ1 и ЦОГ2 с большим сродством к ЦОГ2, блокады внутриклеточного сигнального пути NF-κB и подавления синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα. Сбалансированный характер блокады обоих типов ЦОГ и благоприятная фармакокинетика (pK, C_{max}, Ae24) обеспечивают достаточный уровень безопасности с точки зрения развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС, в том числе у пациентов с коморбидными заболеваниями. Эффективность и безопасность пелубипрофена для лечения НБС, ОА и РА продемонстрированы в ряде РКИ, проведенных в популяции Южной Кореи. Эффективность пелубипрофена сопоставима с таковой неселективных НПВП ацеклофенака и диклофенака и селективного ЦОГ2-ингибитора целекоксиба. Очевидно, требуются дополнительные клинические исследования в российской популяции для подтверждения эффективности и безопасности пелубипрофена в клинической практике.

В условиях отечественной клинической практики с учетом зарегистрированных показаний препарата и принятых в России клинических рекомендаций пелубипрофен (Пелубио®) может назначаться для терапии острой и хронической НБС, радикулопатии, ОА (включая гонартроз и коксартроз) и РА.

По результатам обсуждения экспертами принята следующая резолюция:

1. НПВП остаются основным средством терапии боли, обусловленной воспалением, при РА, ОА и НБС, а также при других неврологических и костно-мышечных заболеваниях.
2. Профиль безопасности НПВП во многом определяется их селективностью по отношению к ЦОГ: неселективные НПВП подавляют активность как ЦОГ1, так и ЦОГ2 и связаны с высоким риском развития НЯ со стороны ЖКТ; селективные НПВП преимущественно подавляют активность ЦОГ2, что может вызывать дисбаланс в продукции тромбоксанов и простагландинов и опосредованно увеличить риск сердечно-сосудистых катастроф.
3. Пелубипрофен является неселективным НПВП, обладающим в 4 раза большим сродством к ЦОГ2, что позволяет рассматривать его как относительно селективный ЦОГ2-ингибитор. Большая часть действующего вещества препарата с высокой скоростью метаболизируется до активных метаболитов, что определяет его фармакодинамику.
4. В РКИ было показано, что пелубипрофен обеспечивает сопоставимое с неселективными и селективными НПВП уменьшение боли при сохранении высокого профиля безопасности. В ряде исследований при его

использовании зафиксированы меньшая частота развития НЯ (в первую очередь со стороны ЖКТ) по сравнению с неселективными НПВП (диклофенак, ацеклофенак) и сопоставимая частота развития НЯ по сравнению с селективными НПВП (целекоксиб). Дополнительно продемонстрирована возможность применения препарата длительным курсом. Требуется дальнейшие исследования в российской популяции

для подтверждения данных об эффективности и безопасности пелубипрофена в клинической практике.

5. В условиях российской клинической практики с учетом зарегистрированных показаний препарата и принятых клинических рекомендаций пелубипрофен (Пелубио®) может назначаться для терапии острой, подострой или хронической НБС, дискогенной радикулопатии, ОА (включая гонартроз и коксартроз) и РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Клинические рекомендации Межрегиональной общественной организации «Общество по изучению боли» – Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины Утверждены Минздравом РФ, М54.5 Год утверждения (частота пересмотра): 2023. Взрослые. [Clinical recommendations of the Interregional Public Organization "Society for the Study of Pain" – Musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, M54.5 Year of approval (frequency of revision): 2023. Adults].
2. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного остеоартрита, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации ревматологов России, 2022. [Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis, Russian Scientific Medical Society of Internists, Association of Rheumatologists of Russia, 2022].
3. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Rheumatology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
4. World Health Organization. Musculoskeletal health. 14 July 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
5. Liu S, Wang B, Fan S, et al. Global burden of musculoskeletal disorders and attributable factors in 204 countries and territories: a secondary analysis of the Global Burden of Disease 2019 study. *BMJ Open*. 2022 Jun 29;12(6):e062183. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062183. 6. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>
7. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of musculoskeletal pain treatment: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):247-265. (In Russ.)].
8. Каратеев АЕ. Хроническая скелетно-мышечная боль: патогенез, особенности клиники, возможности терапии. Клиническая медицина. 2022;(11-12):527-534. [Karateev AE. Chronic musculoskeletal pain: pathogenesis, clinical features, treatment options. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;(11-12):527-534. (In Russ.)].
9. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Давыдов ОС. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):693-704. [Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS. Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):693-704. (In Russ.)].
10. Salucci S, Falcieri E, Battistelli M. Chondrocyte death involvement in osteoarthritis. *Cell Tissue Res*. 2022 Aug;389(2):159-170. doi: 10.1007/s00441-022-03639-4. Epub 2022 May 26.
11. Yang J, Hu S, Bian Y, et al. Targeting Cell Death: Pyroptosis, Ferroptosis, Apoptosis and Necroptosis in Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Jan 18;9:789948. doi: 10.3389/fcell.2021.789948. eCollection 2021.
12. Khir NAM, Noh ASM, Long I, et al. Inflammatory-associated apoptotic markers: are they the culprit to rheumatoid arthritis pain? *Mol Biol Rep*. 2022 Oct;49(10):10077-10090. doi: 10.1007/s11033-022-07591-y. Epub 2022 Jun 14.
13. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur. J. Pain*. 2018;22(2):216-41. doi: 10.1002/ejp.1140
14. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56:1-29. (In Russ.)].
15. Gianola S, Barger S, Del Castillo G. Effectiveness of treatments for acute and sub-acute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2022 Jan;56(1):41-50. doi: 10.1136/bjsports-2020-103596. Epub 2021 Apr 13
16. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 16;4(4):CD013581. doi: 10.1002/14651858.CD013581.
17. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 4;4(4):CD013815. doi: 10.1002/14651858.CD013815.pub2.
18. Osani MC, Vaysbrot EE, Zhou M, et al. Duration of symptom relief and early trajectory of adverse events for oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 May;72(5):641-651. doi: 10.1002/acr.23884. Epub 2020 Apr 14.
19. Северин ЕС, редактор. Биохимия: учебник для вузов. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2003. [Severin ES, editor. Biochemistry: textbook for high schools. Moscow: GEOTAR-Media; 2003].
20. Sostres C, Gargallo C, Lanasa A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
21. Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4 Suppl 4:S33-41.
22. Fries J, Kristen N, Bennet M, et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2433-40. doi: 10.1002/art.20440.
23. Cheng Y, Austin S, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science*. 2002 Apr 19;296(5567):539-41. doi: 10.1126/science.1068711.
24. Grosser T, Fries S, FitzGerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges an opportunity. *J Clin Invest*. 2006 Jan;116(1):4-15. doi: 10.1172/JCI27291.
25. Schaeffer T, Heloïre F, Deray G. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and

- renal risk? *Presse Med.* 2006 Sep;35 Suppl 1: 41-6. doi: 10.1016/S0755-4982(06)74939-9.
26. Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России, ОООИ «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда» – Ревматоидный артрит: 2021. Взрослые.
[Clinical recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia, NGO "Russian Rheumatological Association "Nadezhda" – Rheumatoid arthritis: 2021. Adults].
27. Клинические рекомендации Коксартроз Утверждены Минздравом РФ, М16 Год утверждения (частота пересмотра): 2024. Взрослые.
[Clinical recommendations for Coxarthrosis Have been Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, M16 Year of approval (frequency of revision): 2024. Adults].
28. Клинические рекомендации Гонартроз Утверждены Минздравом РФ, М17 Год утверждения (частота пересмотра): 2024. Взрослые.
[Gonartrosis Clinical Recommendations Are Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, M17 Year of approval (frequency of revision): 2024. Adults].
29. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата Пелубио ЛП-№(005121)-(РГ-РУ)
[Registration certificate of the medicinal product Pelubio LP-№ (005121)-(RG-RU)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c78c87d9-238b-45d8-b564-52ab47b02c6e
30. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пелубио®, ЛП-№(005121)-(РГ-РУ)-090424.
[Instructions for medical use of the medicinal product Pelubio®, LP-№ (005121)-(RG-RU)-090424].
31. Shin JS, Baek SR, Sohn SI, et al. Anti-inflammatory effect of pelubiprofen, 2-[4-(о-о-циклоhexилденеметил)-фенил] пропионовая кислота, mediated by dual suppression of COX activity and LPS-induced inflammatory gene expression via NF-κB inactivation. *J Cell Biochem.* 2011 Dec;112(12):3594-603. doi: 10.1002/jcb.23290.
32. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, et al. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. (Comparative Effectiveness Reviews, № 38.) Appendix B, Cyclooxygenase Selectivity of NSAIDs. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65642/>
33. Hunter TS, Robison C, Gerbino PP. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. *Am J Manag Care.* 2015 Apr;21(7 Suppl): S139-47. PMID: 26168321.
34. Kato M, Nishida S, Kitasato H, Sakata N, Kawai S. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *J Pharm Pharmacol.* 2001 Dec;53(12):1679-85. doi: 10.1211/0022357011778070
35. Shin BJ, Kim TK, Baik JS, Shim DM. Comparison The Safety and The Efficacy between the Group of using Pelubiprofen Tab. and the Group of using Aceclofenac Tab. on Back Pain Patients – Multi Institution, Double Blind, Random Sample. *J Korean Soc Spine Surg.* 2012 Jun;19(2):38-46. doi: 10.4184/jkss.2012.19.2.38
36. Shin JY, Chang MJ, Kim MK, et al. Efficacy and safety of short-term use of a pelubiprofen CR and aceclofenac in patients with symptomatic knee osteoarthritis: A double-blinded, randomized, multicenter, active drug comparative, parallel-group, phase IV, non-inferiority clinical trial. *PLoS One.* 2020 Sep 29;15(9): e0238024. doi: 10.1371/journal.pone.0238024.
37. Разрешение МЗ РФ на проведение КИ №353 от 22.07.2020
[Permission of the Ministry of Health of the Russian Federation to conduct CI № 353 dated 07/22/2020] <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatement-GUID=c9d529a1-63e9-4a10-9b3b-70cd4b29ed81&CIPermGUID=0cddf502-4b64-4bda-8acc-f060ea2fa083>
38. Choi IA, Baek HJ, Cho CS, et al. Comparison of the efficacy and safety profiles of a pelubiprofen versus celecoxib in patients with rheumatoid arthritis: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, phase III, non-inferiority clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Nov 18;15:375. doi: 10.1186/1471-2474-15-375.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.12.2024/24.01.2025/28.01.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется АО «Акрихин». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Akrikhin. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>
Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Адашева Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-3763-8894>
Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Афанасьев В.В. <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>
Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>
Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>
Давыдов О.С. <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Екушева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>
Загребнева А.И. <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>
Искра Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>
Кукушкин М.Л. <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>
Рачин А.П. <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>
Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Чурюканов М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>
Широков В.А. <http://orcid.org/0000-0003-1461-1761>



К 80-летию Вадима Ивановича МАЗУРОВА

В феврале 2025 г. исполнилось 80 лет ведущему российскому клиницисту, терапевту, ревматологу — академику РАН Вадиму Ивановичу Мазурову.

В 1969 г. Вадим Иванович окончил Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова. Он — доктор медицинских наук (1984), профессор (1989), заслуженный деятель науки Российской Федерации (1994), член-корреспондент РАМН (2000), академик РАМН по специальности «Ревматология» (2011), академик РАН (2012), член Президиума Северо-Западного отделения РАМН, член кадровой комиссии при Президиуме РАН, член Президиума Санкт-Петербургского отделения РАН.

С 2009 по 2019 г. В.М. Мазуров — главный терапевт-пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, главный терапевт-пульмонолог Северо-Западного федерального округа, с 1995 по 2009 г. и с 2018 г. по настоящее время — главный ревматолог Санкт-Петербурга, главный ревматолог Северо-Западного федерального округа, а также вице-президент Ассоциации ревматологов России, член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов, член правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина, почетный профессор шести университетов.

С 2000 по 2015 г. В.И. Мазуров являлся проректором по клинической работе Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО) и Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

им. И.М. Мечникова Минздрава России (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), с 2015 по 2018 г. — президентом СЗГМУ им. И.И. Мечникова. С 2018 г. Вадим Иванович — главный научный консультант и директор Научно-исследовательского института ревматологии при СЗГМУ им. И.И. Мечникова. С 1995 г. он заведует кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В 2004 г. Вадим Иванович стал инициатором создания ревматологического центра на базе Северо-Западного окружного медицинского центра, а в 2005 г. под его руководством открыт центр терапии генно-инженерными биологическими препаратами на базе СПбМАПО (ныне СЗГМУ им. И.И. Мечникова).

На протяжении многих лет он занимается вопросами организации оказания специализированной медицинской помощи терапевтическим больным в Санкт-Петербурге и реализации национального проекта «Здоровье».

В.И. Мазуровым сформулирована оригинальная концепция общих нарушений цитокиновой регуляции при системных аутоиммунных (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит) и лимфопролиферативных заболеваниях. Определена роль методов визуализации суставов (магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование), артроскопии с биопсией и гистологическим исследованием синовиальной оболочки и хряща

для оценки прогрессирования остеодеструкции. Разработаны и обоснованы принципы интенсификации лечения системных аутоиммунных заболеваний с помощью сочетанного применения базисных и генно-инженерных биологических препаратов, а также курсов полихимиотерапии цитостатическими и глюкокортикоидными препаратами, позволяющие получить стойкий и продолжительный лечебный эффект.

Под руководством В.И. Мазурова в течение ряда лет разрабатывались подходы к трансплантации костного мозга при системных заболеваниях крови и соединительной ткани. Впервые в Вооруженных силах Российской Федерации им были проведены трансплантации аутологичного костного мозга больным гемобластомами. Продолжением этих работ стало использование стволовых клеток в лечении некоторых системных аутоиммунных заболеваний.

Вадим Иванович является организатором НИИ ревматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, который он возглавляет. Основными приоритетами работы НИИ ревматологии являются определение и разработка актуальных научных направлений в области ревматологии, а также изучение влияния коморбидности на течение и лечение ревматических заболеваний, координация научных исследований в области ревматологии в Санкт-Петербурге и субъектах Северо-Западного федерального округа.

Под руководством В.И. Мазурова созданы регистры больных социально значимыми ревматическими заболева-

Ю Б И Л Е Й / A N N I V E R S A R Y

ниями: подагрический артрит/гиперурикемия, спондилоартриты, генно-инженерная биологическая и таргетная терапия ревматических заболеваний, COVID-19 и ревматические заболевания. В настоящее время в регистры включено более 3800 пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями. Разработана профилактика оппортунистических инфекций, особенно туберкулеза, на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов.

В.И. Мазуров – признанный научный авторитет, внесший весомый вклад в развитие науки и подготовку научно-педагогических кадров. Им создана известная в России и за рубежом научная школа, подготовлено 17 докторов и 51 кандидат медицинских наук, он – автор более 900 научных публикаций, 27 монографий, 8 руководств, 4 учебников. Наиболее крупными научными трудами

В.И. Мазурова последних лет являются монография «Ревматология. Фармакотерапия без ошибок» (2017); раздел, посвященный ревматическим заболеваниям, в руководстве «Внутренняя медицина, основанная на доказательствах» (2018); главы в руководстве «Общая врачебная практика» (2020); руководство для врачей «Клиническая ревматология» (2021); «Тактика врача-ревматолога. Практическое руководство» (2022).

В.И. Мазуров – инициатор проведения в Санкт-Петербурге ежегодных конференций ревматологов Северо-Запада, а также председатель и сопредседатель оргкомитетов ряда крупных терапевтических и ревматологических конгрессов, которые ежегодно посещают более 10 000 врачей-специалистов.

За выдающиеся достижения в области здравоохранения и охране здоровья граждан В.И. Мазуров на-

гражден орденом Александра Невского, орденом «Почета», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, золотой медалью имени С.П. Боткина, медалью имени В.А. Шервинского, медалью имени академика Г.Ф. Ланга, Почетным Знаком имени академика В.И. Иоффе. Он является лауреатом премии Правительства Санкт-Петербурга имени И.П. Павлова в области физиологии и медицины.

Редколлегия журнала «Современная ревматология» и вся ревматологическая общественность сердечно поздравляют дорогого Вадима Ивановича с юбилеем и желают ему оставаться таким же обаятельным и активным, еще долгие годы радовать своих многочисленных учеников, коллег и пациентов новыми достижениями в диагностике и лечении самых сложных заболеваний.