

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Modern Rheumatology Journal

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

Журнал издается
при научной
поддержке
ФГБНУ «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии
им. В.А. Насоновой»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Л.И. Алексе́ева, 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. Бело́в, 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. Бя́лик, 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. Ду́биков, 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. Зборо́вская, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

А.Е. Кара́теев, 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(3)

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. Торопова, 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. Шостак, 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. Гроппа, 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(3):1–136

Подписано в печать 18.06.2025
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
abstract
database

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. Zborovsky 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(3)

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 Florence, 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

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Маслянский А.Л., Дибров Д.А., Лиля А.М., Торгашина А.В., Зоткин Е.Г., Самсонов М.Ю., Тогизбаев Г.А. Деpletionно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Часть 2. Перспективы применения биспецифических антител	7
--	---

ЛЕКЦИЯ

Тарасова Г.М., Егорова О.Н., Решетняк Т.М., Исаева Б.Г., Дильманова Д.С., Марипхан Н.М. Имитаторы васкулита. Часть 2. Имитация васкулита крупных и средних сосудов: генетические васкулопатии. Имитация васкулита мелких сосудов	19
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Плетнев Е.А., Дацина А.В. Рекомендации ACR 2024 г. по скринингу, лечению и ведению пациентов с волчаночным нефритом	27
Трофимов Е.А., Мазуров В.И., Лиля А.М., Самигуллина Р.Р., Махортова С.А., Трофимова А.С. Особенности инициации таргетной терапии по рекомендациям EULAR у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями суставов и злокачественными новообразованиями в анамнезе	33

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Жирякова А.С., Денисенко Н.П., Тучкова С.Н., Петрухина А.С., Крюков А.В., Сычев И.В., Мирзаев К.Б., Аверков О.В., Вечорко В.И., Филатов Е.О., Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты эффективности применения нестероидных противовоспалительных препаратов и опиоидных анальгетиков для послеоперационного обезболивания после эндопротезирования крупных суставов	40
Егорова О.Н., Дацина А.В., Тарасова Г.М., Шукан Е.Ю., Лиля А.М. К вопросу об эпидемиологии васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, у взрослого населения России	48
Хальметова А.Р., Лиля А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Савушкина Н.М., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Алексеева О.Г. Факторы, ассоциированные с болью на ранней стадии остеоартрита	56
Губарь Е.Е., Кортаева Т.В., Дубинина Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Воробьева Л.Д., Трёмаскина П.О., Агафонова Е.М., Сахарова К.В., Саблина А.О., Смирнов А.В., Эрдеc Ш.Ф., Урумова М.М., Глухова С.И. Дифференциальная диагностика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением осевого скелета	64
Тогизбаев Г.А., Парпиева Д.И., Максот Д.А. Эффективность и безопасность олокизумаба в лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике в Казахстане	74
Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Зоткин Е.Г., Лиля А.М. О целесообразности длительного приема низких доз глюкокортикоидов пациентами пожилого возраста с ревматоидным артритом	80
Полищук Е.Ю., Каратеев А.Е., Махмудов Х.Р., Калашников К.С., Булгакова Н.А., Лиля А.М. Удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом, по данным дистанционной оценки: пилотное исследование ОПТИМА (Оценка Пациентами Тяжести, Исходов и Медицинской помощи при Артрите)	87
Лиля А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Савушкина Н.М., Шарапова Е.П., Короткова Т.А., Авдеева А.С., Самаркина Е.Ю., Диатроптов М.Е. Проспективное исследование влияния комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на показатели системного воспаления у пациентов с остеоартритом коленного сустава (сообщение 1)	94

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Мишина Е.М., Ананьева Л.П., Евсикова М.Д., Конева О.А. Трудности диагностики и лечения склеродермического почечного криза (клиническое наблюдение)	103
---	-----

ОБЗОРЫ

Каледа М.И., Никишина И.П. Аутоиммунные нарушения при первичных иммунодефицитах	109
Никишина Н.Ю., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Лиля А.М., Дацина А.В., Плетнев Е.Т. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина у пациентов с системной красной волчанкой	115
Каратеев А.Е. Повышение эффективности терапии скелетно-мышечной боли: место комбинации витаминов группы В (описательный обзор)	121

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Лиля А.М., Ткачева О.Н., Поляев Б.А., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Наумов А.В., Котовская Ю.В., Арьков В.В., Козлов И.Г., Кукес И.В., Парастаев С.А. Роль коллагенсодержащих средств в профилактике и лечении остеоартрита. Резолюция совета экспертов	129
---	-----

CURRENT ISSUE

*Maslyanskiy A.L., Dibrov D.A., Lila A.M., Torgashina A.V., Zotkin E.G.,
Samsonov M.Yu., Togizbayev G.A.*

Depletion-restitution therapy of autoimmune rheumatic diseases. Part 2. Perspectives on bispecific antibodies	7
---	---

LECTURE

*Tarasova G.M., Egorova O.N., Reshetnyak T.M., Issayeva B.G.,
Dilmanova D.S., Maripkhan N.M.*

Vasculitis mimics. Part 2. Large and medium vessel vasculitis mimickers: genetic vasculopathies. Mimickers of small vessel vasculitis	19
--	----

CLINICAL GUIDELINES

Aseeva E.A., Soloviev S.K., Pletnev E.A., Dacina A.V.

2024 ACR guidelines on screening, treatment, and management of patients with lupus nephritis	27
--	----

*Trofimov E.A., Mazurov V.I., Lila A.M., Samigullina R.R.,
Makhortova S.A., Trofimova A.S.*

Initiating targeted therapy according to EULAR recommendations in patients with inflammatory joint diseases and a history of malignancy	33
--	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Zhiryakova A.S., Denisenko N.P., Tuchkova S.N., Petrukhina A.S., Kryukov A.V., Sychev I.V.,
Mirzaev K.B., Averkov O.V., Vechorko V.I., Filatov E.O., Sychev D.A.*

Pharmacogenetic aspects of the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioid analgesics for postoperative pain relief after total joint arthroplasty	40
---	----

Egorova O.N., Dacina A.V., Tarasova G.M., Shukan E.Yu., Lila A.M.

On the epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the adult population of Russia	48
--	----

*Khalmetova A.R., Lila A.M., Taskina E.A., Alekseeva L.I.,
Savushkina N.M., Kashevarova N.G., Strebkova E.A., Alekseeva O.G.*

Factors associated with knee pain at early stages of osteoarthritis	56
---	----

*Gubar E.E., Korotaeva T.V., Dubinina T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu.,
Vorobyeva L.D., Tremaskina P.O., Agafonova E.M., Sakharova K.V., Sablina A.O.,
Smirnov A.V., Erdes Sh.F., Urumova M.M., Glukhova S.I.*

Differential diagnosis of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement	64
--	----

Togizbayev G.A., Parpiyeva D.I., Maksot D.A.

Efficacy and safety of olokizumab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-world clinical practice in Kazakhstan	74
--	----

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Zotkin E.G., Lila A.M.

On the advisability of long-term use of low-dose glucocorticoids in elderly patients with rheumatoid arthritis	80
--	----

*Polishchuk E.Yu., Karateev A.E., Makhmudov H.R., Kalashnikov K.S.,
Bulgakova N.A., Lila A.M.*

Patient satisfaction with health status in rheumatoid arthritis based on remote assessment: a pilot OPTIMA study (Patient-reported Outcomes, Severity and Medical care in Arthritis)	87
---	----

*Lila A.M., Taskina E.A., Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Strebkova E.A., Savushkina N.M.,
Sharapova E.P., Korotkova T.A., Avdeeva A.S., Samarkina E.Yu., Diatroptov M.E.*

A prospective study on the effects of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate combination on systemic inflammation markers in patients with knee osteoarthritis (report 1)	94
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Mishina E.M., Ananyeva L.P., Evsikova M.D., Koneva O.A.

Challenges in diagnosis and treatment of scleroderma renal crisis (clinical case report)	103
--	-----

REVIEWS

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

Autoimmune manifestations in primary immunodeficiencies	109
---	-----

Nikishina N.Yu., Aseeva E.A., Soloviev S.K., Lila A.M., Dacina A.V., Pletnev E.T.

Efficacy and safety of calcineurin inhibitors use in patients with systemic lupus erythematosus	115
---	-----

Karateev A.E.

Improving the efficacy of musculoskeletal pain therapy: the role of B-group vitamins combination (descriptive review)	121
---	-----

*Lila A.M., Tkacheva O.N., Polyayev B.A., Alexeeva L.I., Taskina E.A.,
Naumov A.V., Kotovskaya Yu.V., Arykov V.V., Kozlov I.G., Kukes I.V., Parastaev S.A.*

The role of collagen-containing agents in the prevention and treatment of osteoarthritis: resolution of the expert council	129
--	-----

Деплеционно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний.

Часть 2. Перспективы применения биспецифических антител

Маслянский А.Л.¹⁻³, Дибров Д.А.¹, Лиля А.М.^{1,4}, Торгашина А.В.¹, Зоткин Е.Г.¹,
Самсонов М.Ю.⁵, Тогизбаев Г.А.⁶

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁵АО «Р-ФАРМ», Москва; ⁶НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

³Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁵Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111;

⁶Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94

Одним из наиболее многообещающих подходов для деплеционно-реституционной терапии представляется разработка и применение лекарственных препаратов, созданных на основе биспецифических моноклональных антител (БМА). Терапевтические БМА — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), сконструированные на основе молекул иммуноглобулинов, способные одновременно селективно связываться с несколькими разными антигенами и, таким образом, являющиеся перспективным инструментом для создания новых лекарственных препаратов. Основанные на подобном принципе лекарства, содержащие в структуре одной молекулы иммуноглобулина несколько (минимум 2) антигенраспознающих (Fab) фрагментов, один из которых специфичен для целевых рецепторов клеток-мишеней, а другой связывает и активирует CD3ε-домен молекулы CD3, компонента Т-клеточного рецептора, получили название биспецифических энгейджеров Т-клеток (bispecific t-cell engager, BiTE).

В настоящее время наиболее перспективным и многочисленным семейством терапевтических БМА являются BiTE, взаимодействующие с клетками-эффекторами гуморального звена иммунитета. Их способность вызывать деплецию клеток-мишеней в периферической крови и тканях ранее убедительно продемонстрирована при лечении резистентных вариантов онкогематологических заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-лимфоцитов, некоторые лимфопролиферативные заболевания и плазмоклеточные дискразии. В последние годы с учетом острой потребности в разработке новых методов лечения резистентных, прогностически неблагоприятных вариантов системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ), наличия убедительной теоретической и экспериментальной базы, а также опубликованных позитивных результатов применения сходного по механизму действия метода CAR-T клеточной терапии было предпринято несколько попыток использования существующих препаратов БМА для лечения ревматических заболеваний.

Помимо BiTE, технология БМА позволяет создавать и другие варианты ГИБП с уникальными свойствами: оптимизированной (продленной) фармакокинетикой, способностью одновременно нейтрализовать несколько цитокинов, достигая синергического эффекта, а также модулировать функциональную активность заданных популяций клеток посредством селективного воздействия на рецепторы, контролирующие процессы клеточной активации (checkpoints).

Легкость стандартизации препаратов, созданных на основе БМА, отсутствие необходимости *de novo* изготавливать препарат для каждого пациента, возможность немедленного их применения, предсказуемая фармакокинетика (известный и ограниченный период полувыведения), гибкость режимов дозирования, допускающих медленную эскалацию дозы, возможность индивидуализации длительности лечения и кратности курсов, доступность проведения повторных циклов лечения, возможность отмены препарата в случае возникновения осложнений, существенно более низкая по сравнению с CAR-T клеточной терапией стоимость коротких циклов низкодозовой терапии, — все это делает данную технологию приоритетной для создания на ее основе новых лекарственных препаратов для деплеционно-реституционной терапии САРЗ.

Ключевые слова: деплеционная терапия; деплеционно-реституционная терапия; В-клетки; плазматические клетки; биспецифические антитела; моноклональные антитела.

Контакты: Данил Алексеевич Дибров; dibrov995@gmail.com

Для ссылки: Маслянский АЛ, Дибров ДА, Лила АМ, Торгашина АВ, Зоткин ЕГ, Самсонов МЮ, Тогизбаев ГА. Деплеционно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Часть 2. Перспективы применения биспецифических антител Современная ревматология. 2025;19(3):7–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-7-18

*Depletion-restitution therapy of autoimmune rheumatic diseases.**Part 2. Perspectives on bispecific antibodies*

**Maslyanskiy A.L.¹⁻³, Dibrov D.A.¹, Lila A.M.^{1,4}, Torgashina A.V.¹, Zotkin E.G.¹,
Samsonov M.Yu.⁵, Togizbayev G.A.⁶**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³St Petersburg State University, Saint-Petersburg;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁵R-Pharm JSC, Moscow; ⁶Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2, Akkuratova Street, Saint Petersburg 197341, Russia;

³7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁵111, Leninsky Prospect, Moscow 119421, Russia;

⁶94, Tole Bi Street, Almaty 720040, Kazakhstan

One of the most promising approaches to depletion-restitution therapy is the development and use of drugs based on bispecific monoclonal antibodies (bsAbs). Therapeutic bsAbs are genetically engineered biological products (biologics) based on immunoglobulin molecules capable of simultaneously binding multiple antigens, making them a promising platform for novel drugs. A specific type of such agent, which incorporates at least two antigen-binding (Fab) fragments within a single immunoglobulin molecule — one targeting a specific cell-surface receptor and the other binding and activating to the CD3 ϵ domain of CD3 molecule of the T-cell receptor complex — has been termed a bispecific T-cell engager (BiTE).

Currently, BiTE molecules that engage effector cells of the humoral immune system are the most clinically advanced subclass of bsAbs. Their ability to deplete target cells in peripheral blood and tissues has been clearly demonstrated in the treatment of resistant hematological malignancies such as B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, various lymphoproliferative disorders, and plasma cell dyscrasias. Recent years have seen attempts to repurpose bsAbs for the treatment of refractory, prognostically unfavorable forms of systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs), supported by theoretical rationale, experimental evidence, and parallels with successful CAR-T cell therapy.

Beyond BiTEs, the bsAb platform also enables development of biologics with extended pharmacokinetics, multi-cytokine targeting potential for synergistic suppression of inflammation, and checkpoint-directed modulation of targeted cell functional activity.

Advantages such as standardized manufacturing, off-the-shelf availability, predictable pharmacokinetics (with a known and limited half-life), flexible dosing regimens enabling slow escalation of the dose, the possibility of individualizing treatment duration and dosing frequency, the feasibility of repeated treatment cycles, the option to discontinue therapy in case of adverse events, and the significantly lower cost of short low-dose treatment cycles compared to CAR-T cell therapy — all these make bsAb-based strategies a highly attractive priority for next-generation depletion-restitution therapies for SARDs.

Keywords: depletion therapy; depletion-restitution therapy; B-cells; plasma cells; bispecific antibodies; monoclonal antibodies.

Contact: Danil Alekseevich Dibrov; dibrovd995@gmail.com

For reference: Maslyanskiy AL, Dibrov DA, Lila AM, Torgashina AV, Zotkin EG, Samsonov MYu, Togizbayev GA. Depletion-restitution therapy of autoimmune rheumatic diseases. Part 2. Perspectives on bispecific antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):7–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-7-18

Эта статья продолжает цикл публикаций о возможностях достижения ремиссии аутоиммунных заболеваний посредством глубокой деплеции аутореактивных клеток. Напомним, что к деплеционно-реституционной терапии относятся методы, основанные на массивном кратковременном цитотоксическом воздействии, приводящем к глубокой редукции патогенных аутореактивных клеточных клонов с последующей репопуляцией за счет «наивных» клеточных элементов и, соответственно, восстановлению механизмов толерантности и формированию безлекарственной ремиссии [1]. Один из наиболее многообещающих подходов для деплеционно-реституционной терапии — разработка и применение лекарственных препаратов на основе биспецифических моноклональных антител (БМА).

Характеристика биспецифических антител.

Биспецифические энгейджеры Т-клеток (bispecific t-cell engager, BiTE)

Терапевтические БМА представляют собой генно-инженерные препараты (ГИБП), сконструированные на основе

молекул иммуноглобулинов, способные одновременно селективно связываться с несколькими разными антигенами и, таким образом, являющиеся перспективным инструментом для создания новых лекарственных препаратов [2]. Предполагается, что БМА являются естественным, нормальным компонентом гуморального иммунного ответа. Поскольку молекулы IgG4-субкласса IgG способны к обмену Fab-фрагментами, в организме человека в естественных условиях присутствуют антитела, которые могут связывать два разных антигена [3, 4]. Хотя их значение и механизмы регуляции в настоящее время окончательно не выяснены, предполагается, что естественные БМА оказывают противовоспалительное действие.

Первым ГИБП, созданным на основе молекулы БМА, был катумаксаб, одобренный к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2009 г. Данный препарат содержал два различных Fab-фрагмента, один из которых связывал компонент Т-клеточного рецептора CD3, второй — молекулу адгезии эпителия ЕpCAM, которая

является опухолевым антигеном, гиперэкспрессируемым клетками ряда опухолей [5]. Катумаксмаб предназначался для терапии рефрактерного асцита у пациентов с онкологическими заболеваниями. Из-за особенностей структуры Fc-фрагмента введение катумаксмаба внутривенно сопровождалось интенсивной нецелевой (off-target) активацией купферовских клеток, что вызывало гепатотоксические реакции и могло привести к фатальным последствиям [6, 7]. Из-за этого применение препарата было возможно только интраперитонеально, и в 2017 г. его производство было прекращено по экономическим причинам. Тем не менее эта разработка продемонстрировала принципиальную возможность создания лекарственных препаратов на основе БМА, что и было в дальнейшем успешно реализовано.

Основанные на подобном принципе препараты, содержащие в структуре одной молекулы иммуноглобулина несколько (минимум 2) антигенраспознающих (Fab) фрагментов, один из которых специфичен для целевых рецепторов клеток-мишеней (в роли которых могут выступать в том числе и антигены В-клеток или плазматических клеток), а другой связывает и активирует CD3 ϵ -домен молекулы CD3 — компонента Т-клеточного рецептора, — получили название биспецифических энгейджеров Т-клеток (BiTE). Механизм действия препаратов данного семейства заключается в физическом связывании клетки-мишени, содержащей соответствующий антиген, и Т-лимфоцита за счет экспрессии на поверхности последнего CD3 и их физического сближения. Активация Т-лимфоцита, опосредованная взаимодействием BiTE и CD3 ϵ -домена Т-клеточного рецептора, не зависит ни от МНС-рестрикции (Major Histocompatibility Complex), ни от специфичности Т-клеточного рецептора (модуляция Т-клеток *in vivo*) [8]. Таким образом, между клеткой мишенью и Т-лимфоцитом, связанными молекулой BiTE, происходит формирование иммунного синапса, который обеспечивает высокоизбирательный цитотоксический цитотоксическими механизмами Т-лимфоцита [9]. Данный процесс характеризуется очень высокой эффективностью (амплификация цитотоксического сигнала), которая в силу механизма действия может быть реализована в присутствии очень низких концентраций BiTE.

Классическим представителем нового поколения BiTE, первым вошедшим в широкую клиническую практику, стал блинатумомаб, который был разрешен к клиническому применению в 2014 г. для лечения острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-лимфоцитов. Он представляет собой молекулу, сконструированную на основе небольших фрагментов антител с молекулярной массой ~55 кДа, которая одновременно связывается с CD3 ϵ и CD1910. В структуре этой молекулы отсутствует Fc-фрагмент, в связи с чем препарат не вызывает избыточной активации макрофагов и активации системы комплемента. Однако по этой же причине он не защищен от катаболизма рецептором FcRn, поэтому имеет короткий период полураспада в плазме (1,25 $\pm$ 0,63 ч) *in vivo* и требует введения путем длительной непрерывной инфузии [10, 11]. Установлена высокая эффективность блинатумомаба у пациентов с рецидивирующими онкогематологическими заболеваниями, рефрактерными к предшествующей анти-В-клеточной терапии [12–14].

Механизм действия BiTE и CAR-T клеточной терапии принципиально сходен, что объясняет как сравнимую их эффективность, так и близкий спектр неблагоприятных ре-

акций (НР). К основным проявлениям токсичности биспецифических энгейджеров Т-клеток относятся также синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) и синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), а в более отдаленные сроки — цитопенический синдром, гипо- или агаммаглобулинемия, а также инфекции. Особенности BiTE как стандартизированных лекарственных препаратов определяют предсказуемость фармакокинетики, лучшую «управляемость» терапии, возможность плавного титрования дозы, прерывания введения при необходимости, что принципиально невозможно при использовании «живого» лекарства — CAR-T-клеток. Таким образом, сконструированные на основе БМА энгейджеры Т-клетки имеют лучший профиль безопасности. Необходимо отметить, что, в отличие от CAR-T клеточной терапии, применение BiTE не требует предварительного назначения цитостатических лимфодеплецирующих препаратов и не связано с риском озлокачивания трансфицированного клона. Подобно CAR-T-клеткам и в противоположность препаратам, созданным на основе структуры моновалентных моноклональных антител, использование BiTE позволяет достичь более эффективной деплеции клеток-мишеней не только в кровотоке, но и, что особенно важно, в тканях [15].

По данным регистрационных клинических исследований, проведенных у пациентов острым лейкозом из предшественников В-лимфоцитов, частота СВЦ при использовании блинатумомаба достигала 16%, при этом тяжелая степень (3–4-я) данного осложнения наблюдалась лишь у 2–6% больных. Аналогично и проявления ICANS (нейротоксичность) встречались достаточно часто (в 61% случаев), однако в основном они оставались нетяжелыми. Тяжелые НР фиксировались значительно реже (7–17%), а инфекции на разных этапах терапии развивались у 25% больных [14]. Необходимо еще раз подчеркнуть, что данные о частоте и характере НР были получены при использовании препарата у крайне тяжелой когорты резистентных больных острым лейкозом, уже получивших несколько циклов высокоагрессивной полихимиотерапии. Они не могут быть экстраполированы на пациентов с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями (CAP3), у которых, как правило, отмечаются лучшая сохранность гемопоэза, и, что особенно важно, меньший объем популяции В-клеток, подлежащих деплеции. Как показал опыт применения CAR-T клеточной терапии, в этой ситуации снижаются риск развития и потенциальная тяжесть как СВЦ, так и ICANS.

Доказанная в рандомизированных контролируемых исследованиях и затем подтвержденная данными клинической практики высокая эффективность блинатумомаба у крайне тяжелой когорты больных острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-лимфоцитов, резистентных к терапии, близкая к таковой при использовании CAR-T клеточной терапии, вызвала интерес к разработке новых концептов БМА. После 2020 г. был зафиксирован взрывной рост числа БМА, на основании которых было создано более 10 новых лекарственных препаратов, предназначенных для использования в онкологической, ревматологической и офтальмологической практике (рис. 1). На различных этапах клинических исследований в настоящее время находится более 100 молекул подобной структуры, что отражает перспективность данного подхода [16].

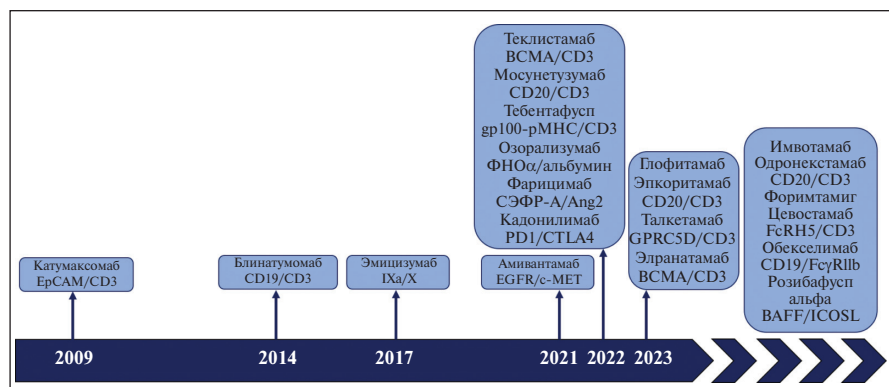


Рис. 1. Хронологический «конвейер» БМА. ФНОα — фактор некроза опухоли α; СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста
Fig. 1. Chronological pipeline of bsAbs. ФНОα (TNFα) — tumor necrosis factor alpha; СЭФР (VEGF) — vascular endothelial growth factor

Особенности структуры БМА делают их уникальным инструментом для решения широкого спектра клинических задач и создают предпосылки для конструирования на их основе лекарственных препаратов с различными механизмами действия. Так, существует возможность изготовления BiTEs, Fab-фрагменты которых, будучи направлены на альтернативные CD19 антигены (например, рецептор фактора активации В-клеток — BAFF-R, — CD20, BCMA, GPCR5D), позволяют эффективно перенаправлять цитотоксическую активность Т-лимфоцитов в отношении соответствующих субпопуляций эффекторов гуморального звена иммунитета — субпопуляций В-клеток, плазмобластов и плазматических клеток. Сохранение в структуре таких молекул Fc-фрагмента может способствовать созданию препаратов с лучшими по сравнению с блинатумомабом фармакокинетическими параметрами. Подобные подходы уже были успешно реализованы при создании таких лекарственных препаратов, как глофитамаб, эпкоритамаб (анти-CD3/20), зарегистрированных для лечения лимфопролиферативных заболеваний, а также теклистамаб, элранатамаб (анти-CD3/BCMA), талкетамаб (анти-

CD3/GPCR5D), показавших высокую эффективность при лечении пациентов с резистентной к стандартной терапии множественной миеломой [17] (рис. 2). Представляется, что эти и подобные им по механизму действия лекарственных препараты имеют хороший потенциал внедрения в ревматологическую практику.

Соответствующий выбор мишеней определяет принципиальную возможность конструирования энгейджеров Т-клеток, селективно и высокоэффективно элиминирующих различные популяции клеток иммунной системы, включая активированные клоны иммунокомпетентных клеток (при использовании в качестве антигенов-мишеней маркеров активации) и непосредственно Т-клетки [18]. Наиболее интригующим подходом, находящимся на стадии экспериментальных разработок, является создание BiTE, направленных на аутореактивные лимфоидные клетки на уровне структур антигенраспознающих рецепторов, детектирующих соответствующие эпитопы аутоантигенов (bispecific autoantigen-T Cell Engagers, BaiTE) [19]. Реализация данного принципа может потенциально привести к созданию методов деплеционной терапии, клиническое применение которых позволит излечивать пациентов без развития иммунодефицитного состояния.

Помимо BiTE, с помощью технологии БМА можно создавать и другие варианты ГИБП с уникальными свойствами: оптимизированной (продленной) фармакокинетикой, возможностью одновременно нейтрализовать несколько цитокинов, достигая эффекта синергии, а также модулировать функциональную активность заданных популяций клеток, селективно взаимодействуя с рецепторами, контролируемыми процессы клеточной активации (checkpoints). Примеры успешной реализации подобных задач представлены ниже.

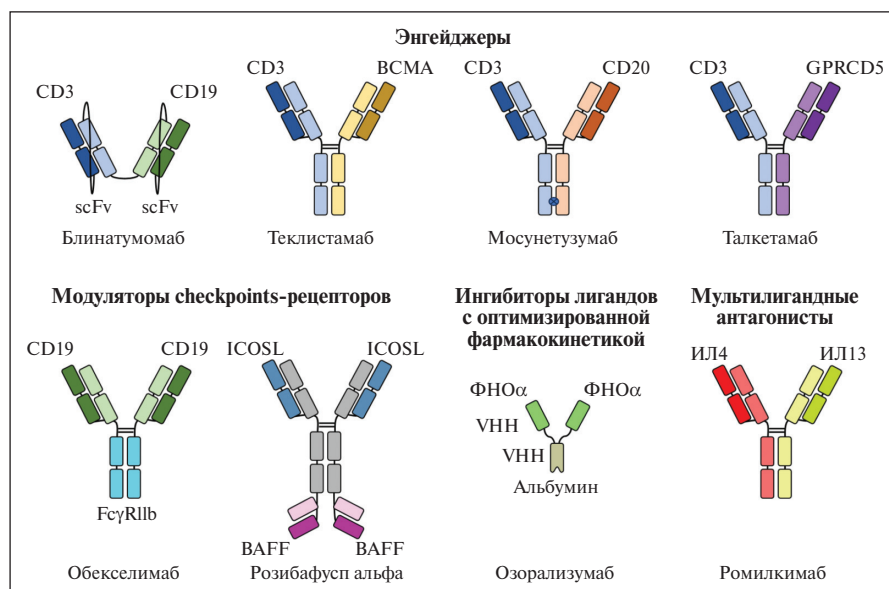


Рис. 2. Варианты БМА
Fig. 2. Variants of bispecific antibodies

мента существенно снижают иммуногенность и вероятность нецелевой активации нейтрофилов и макрофагов [22, 23]. В серии работ японских авторов показана высокая эффективность озорализумаба как в комбинации с метотрексатом, так и при монотерапии, а также возможность широко варьировать схемы его введения [24, 25].

Еще один препарат, розибафусп альфа, — ГИБП, сконструированный на основе БМА, обладающий способностью одновременно ингибировать ICOSL (Inducible Costimulator Ligand) и BAFF (B Cell Activating Factor) [26]. Свойства такой гибридной молекулы определяются входящими в ее структуру компонентами. Так, ICOSL является компонентом сигнализации между В- и Т-клетками, опосредующим костимуляцию и формирование герминативных центров и эктопической лимфоидной ткани [27], а BAFF — фактором выживания стимулированных В-клеток [28]. Двойное ингибирование ICOSL и BAFF с помощью розибафуспа альфа на экспериментальной модели CAP3 продемонстрировало большую эффективность, чем применение отдельных антител, которые связывались с ICOSL или BAFF [26]. Результаты первой фазы исследования розибафуспа альфа при РА, в которой участвовали 26 пациентов, указывают на удовлетворительную переносимость и эффективность препарата по сравнению с плацебо [29]. В настоящее время продолжаются исследования эффективности и безопасности розибафуспа альфа в терапии РА (NCT03156023) и системной красной волчанки — СКВ (NCT04058028).

Обекселимаб — моноклональное антитело, которое с высокой аффинностью связывается с CD19 и имеет модифицированный Fc-компонент [30], что значительно повышает степень его связывания с FcγRIIb (в 225 раз по сравнению с IgG1) и, таким образом, обеспечивает модуляцию рецептора. Благодаря подобной структуре, обекселимаб, имитируя комплексы антиген-антитело, селективно связывается с В-лимфоцитами, что приводит к снижению их активности без цитолитического эффекта [30]. Экспериментальные данные *in vitro* и *in vivo* подтверждают способность обекселимаба блокировать В-клетки у здоровых добровольцев и пациентов с СКВ [31]. Клиническое исследование обекселимаба у пациентов с СКВ продемонстрировало его хорошую переносимость и безопасность [30].

Более перспективным направлением применения обекселимаба оказалась терапия IgG4-связанного заболевания. По данным пилотного исследования, ответ на терапию обекселимабом наблюдался у 93% пациентов, а 80% из них достигли первичной конечной точки [32]. В настоящее время изучение эффективности и безопасности данного препарата при IgG4-связанном заболевании продолжается (NCT05662241).

Сочетание в одной молекуле терапевтического БМА нескольких Fab-фрагментов, связывающихся с разными антигенами, может повысить эффективность терапии. Например, используемый в офтальмологии фарицимаб блокирует одновременно СЭФР-А и ангиопоэтин 2, что более эффективно препятствует неоангиогенезу и развитию воспаления. Предпринимаются попытки разработки на основе БМА антицитокиновых препаратов нового поколения, одновременно блокирующих физиологические эффекты двух и более цитокинов для достижения синергического эффекта, которые, однако, в целом остаются менее успешными.

Ромилимаб — биспецифическое IgG4-антитело, Fab-фрагменты которого блокируют интерлейкин (ИЛ) 4 и ИЛ13,

оказывающие профибротическое действие посредством рекрутирования, активации и пролиферации фибробластов, макрофагов и миофибробластов [33, 34], а также путем повышения экспрессии периостина [35]. Однако надежды на использование данного препарата для лечения больных идиопатическим легочным фиброзом и системной склеродермией (ССД) не оправдались [36, 37].

Неоднократные попытки сконструировать БМА, способные одновременно ингибировать ФНОα и ИЛ17, также до настоящего времени не дали результата. Для этого были созданы такие молекулы, как COVA322, ABT-122 и JNJ61178104. Опубликованы данные о фармакокинетике и иммуногенности COVA322, однако, несмотря на проведенное исследование, результаты по безопасности и эффективности молекулы не публиковались, а ее разработка была остановлена [38]. Хотя ABT-122 и JNJ61178104 продемонстрировали удовлетворительные показатели безопасности [39], эффективность ABT-122 оказалась не выше, чем у моноспецифических ингибиторов ФНОα [40], а данные о JNJ61178104 так и не появились в печати. М.А. Kroenke и соавт. [41] было высказано предположение о существенном влиянии размера и сайтов связывания подобных биоконструктов на иммуногенность и фармакокинетику, что может способствовать образованию антител к препарату, последующему формированию иммунных комплексов и потенциальной неэффективности.

Опыт и перспективы клинического применения BiTE при CAP3

В настоящее время наиболее перспективным и многочисленным семейством терапевтических БМА остаются BiTE, взаимодействующие с клетками-эффекторами гуморального звена иммунитета. Их способность обеспечивать эффективную деплецию клеток-мишеней в периферической крови и тканях ранее уже была убедительно продемонстрирована при лечении резистентных вариантов ряда онкогематологических заболеваний.

В последние годы с учетом острой потребности в разработке новых методов лечения прогностически неблагоприятных вариантов CAP3, наличия убедительной теоретической и экспериментальной базы, а также опубликованных позитивных результатов применения сходного по механизму действия метода CAR-T клеточной терапии было предпринято несколько попыток использования существующих препаратов БМА для лечения ревматических заболеваний. В частности, в 2024 г. европейской группой исследователей впервые было представлено описание серии клинических случаев успешного применения блинатумомаба у 6 пациентов с трудно поддающимся лечению (*difficult-to-treat*, D2T) РА [42]. Основанием для применения блинатумомаба во всех случаях послужило сохранение неприемлемо высокой активности заболевания при исчерпании резервов доступной терапии. В частности, у всех 6 пациентов ранее имела место неэффективность метотрексата, лефлуномида, ингибиторов ФНОα и нескольких препаратов из группы ингибиторов Янус-киназ, при этом 5 из них также ранее проводилась терапия ингибиторами ИЛ6, а 3 — абатацептом и ритуксимабом.

Особенностью данных наблюдений было использование блинатумомаба в разовых дозах, существенно меньших по сравнению с рутинной гематологической практикой (9 vs 28 мкг/м²/сут), а также более короткими циклами (5 vs 28 дней). Так, пациентам было проведено только два

5-дневных цикла инфузий блинатумомаба с промежутком в 1 нед по сравнению с минимум пятью циклами, принятыми в онкогематологической практике. В результате такой терапии у всех пациентов наблюдалось быстрое снижение активности РА с достижением ремиссии к 12-й неделе (значение DAS28-СРБ — Disease Activity Score 28 по уровню СРБ — снижалось в среднем с 4,72 до 2,28 балла). Трем пациентам до и после терапии была выполнена биопсия синовиальной оболочки, результаты которой свидетельствовали о деплеции В-лимфоцитов синовии. Согласно данным проточной цитометрии, у всех пациентов была достигнута полная деплеция В-лимфоцитов в периферической крови, включая субпопуляцию активированных В-клеток памяти, с последующей репопуляцией за счет наивных В-лимфоцитов. На протяжении 24 нед наблюдения было зафиксировано стойкое снижение уровней ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, модифицированному цитруллинированному виментину и карбамилированным пептидам. Однако полной нормализации уровней указанных аутоантител не произошло. Отсутствие сероконверсии, вероятно, было связано с тем, что препарат не влиял на пул длительно живущих плазматических клеток, которые не экспрессируют CD19-антиген. Использование блинатумомаба характеризовалось хорошей переносимостью, тяжелых НР, потребовавших отмены препарата, не зафиксировано. Через 3 мес после последнего введения блинатумомаба у всех пациентов была продолжена стандартная терапия.

Немецкие авторы сообщили об успешном применении блинатумомаба у пациентки 35 лет, страдавшей диффузной формой ССД, позитивной по антителам к Scl70 [43]. Основными показаниями для проведения данной терапии послужили быстро прогрессирующее течение заболевания, нарастание тяжести индуративного поражения кожи, прогрессирование синдрома Рейно и вовлечение в патологический процесс сердца (нарушение ритма, сопровождавшееся усилением фиброза по данным магнитно-резонансной томографии сердечной мышцы), которые не контролировались стандартной терапией, включавшей средние дозы глюкокортикоидов (ГК) в сочетании с азатиоприном, с последующим переходом к использованию микофенолата мофетила. Важным фактором, повлиявшим на выбор лечения, было планирование пациенткой беременности. В связи с этим короткий период полувыведения блинатумомаба (часы), безусловно, являлся важным преимуществом. Пациентке были выполнены два 5-дневных цикла инфузий блинатумомаба в дозе 9 мг/м²/сут, один 5-дневный цикл по 28 мг/м²/сут и один 10-дневный по 28 мг/м² сут. Достижение деплеции В-клеток в периферической крови подтверждалось данными проточной цитометрии. В результате терапии в течение 4 мес было отмечено быстрое значимое и стойкое улучшение состояния с купированием кожной индурации, увеличением объема движений в суставах, снижением кожного счета с 21 до 12, уменьшением частоты и выраженности атак синдрома Рейно, стабилизацией поражения сердца на фоне быстрой деэскалации сопутствующей терапии. Лечение отличалось хорошей переносимостью. Как и в предыдущих случаях, значимых проявлений СВЦ и/или ICANS не наблюдалось.

Одновременно с использованием БМА-энгейджеров Т-клеток, взаимодействующих с CD19-антигеном, в 2024 г.

также были опубликованы первые результаты применения у пациентов с ревматическими заболеваниями анти-BCMA-терапии — теклистамаба. Он представляет собой анти-CD3/BCMA биспецифический энгейджер Т-клеток, который в 2022 г. впервые был зарегистрирован для лечения пациентов с рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломой [44]. Связывая маркер плазматических клеток, теклистамаб продемонстрировал беспрецедентную эффективность в лечении данного заболевания, его введение позволило добиться длительного ответа на терапию в 63% случаев. Препарат обеспечивал глубокую деплецию клеток-мишеней — у 27,6% больных после курса терапии теклистамабом не выявлялся резидуальный остаточный клон миеломных клеток. Фармакокинетические характеристики теклистамаба позволили использовать подкожный путь введения, для снижения частоты и тяжести НР применялся режим медленного титрования дозы.

Как и для блинатумомаба, основными НР для теклистамаба являлись СВЦ (у 61–72% больных в целом, 3-й степени — у 0,6%), ICANS (у 3%, во всех случаях нетяжелых градаций), цитопения, а также инфекции (у 76,4%, включая тяжелые у 44,8%) [44]. НР особого интереса, учитывая механизм действия препарата, представляется гипогаммаглобулинемия, которая была зафиксирована в 74,5% случаев, в связи с этим половине пациентов проводились инфузии внутривенного иммуноглобулина.

Первый клинический случай применения теклистамаба в ревматологии был описан у пациентки 23 лет, страдавшей рефрактерной СКВ с развитием жизнеугрожающих полиорганных поражений [45]. Активность патологического процесса не контролировалась комплексной терапией, включавшей средние и высокие дозы ГК, аминохинолиновые препараты, иммуносупрессанты (последовательное применение азатиоприна, метотрексата, микофенолата мофетила и воклоспориона). Безуспешными оказались попытки использования ГИБП различного механизма действия (белимумаб и анифролумаб), а также внутривенного иммуноглобулина. Прогрессирование волчаночного нефрита, нарастание анемического синдрома в связи с неконтролируемым гемолизом определило необходимость применения «терапии спасения». Был проведен 5-недельный цикл терапии теклистамабом с использованием протокола титрования дозы. Перед началом терапии теклистамабом был отменен микофенолата мофетил. Уже в дебюте анти-BCMA-терапии отмечалось быстрое и выраженное улучшение состояния. На 2-й неделе введения препарата был достигнут регресс артрита, на 4-й неделе полностью купирован аутоиммунный гемолиз, наблюдалось разрешение кожной сыпи и язв на слизистой оболочке полости рта, на 5-й неделе нормализовались уровень антител к двуспиральной ДНК и активность системы комплемента, а к 6-й неделе была купирована протеинурия, индекс активности СКВ SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index в модификации 2K) уменьшился с 20 до 0 баллов и не повышался до конца наблюдения. Развитие ремиссии позволило приступить к быстрому снижению дозы ГК, прием которых был полностью прекращен к 6-й неделе терапии. Введение теклистамаба сопровождалось развитием НР: СВЦ 2-й степени тяжести, который был купирован применением тоцилизумаба (2-я неделя), а также гипогаммаглобулинемии с развитием пневмонии и синусита, в связи с чем проводилось введение внутривенного иммуноглобулина.

Группа немецких исследователей [46] представила описание серии клинических случаев применения теклистамаба у 4 пациентов с РА, ССД, дерматомиозитом и болезнью Шегрена (БШ). Общим для данной группы пациентов была высокая степень резистентности более чем к пяти иммуносупрессивным препаратам, включая ритуксимаб, сохранение неприемлемо высокой активности заболевания и поражение внутренних органов. Введение теклистамаба у всех больных привело к быстрому и полному снижению активности заболевания, стабилизации или регрессу органных поражений. У всех пациентов была подтверждена деплеция В-клеток и плазмобластов в периферической крови, которая сопровождалась снижением концентраций свободных легких цепей, а также иммуноглобулинов основных классов. К 12-й неделе наблюдения отмечались признаки репопуляции В-клеточного роста: увеличивалось число наивных, IgD-позитивных (непереключенных) В-лимфоцитов при сохраняющейся деплеции В-клеток памяти. Стойкое снижение иммуновоспалительной активности в постдеплеционном периоде обеспечило возможность редукции объема фармакотерапии, у всех пациентов были отменены иммуносупрессивные препараты.

Таким образом, результаты клинических наблюдений подтверждают возможность проведения эффективной деплеционно-реституционной терапии САРЗ с использованием препаратов терапевтических БМА энгейджеров Т-клеток, связывающих CD19- и ВСМА-антигены В-лимфоцитов и плазматических клеток. Особенностью данной терапии у пациентов с ревматической патологией явилось назначение коротких циклов, что обусловило возможность быстрой реконституции эффекторного звена гуморального иммунитета, а также более низких разовых и кумулятивных доз препаратов, что способствовало лучшей переносимости и снижению стоимости лечения. Была предварительно подтверждена возможность эффективной деплеции основных клеток-мишеней не только в периферической крови, но и в тканях, что имеет важнейшее значение для формирования длительной безлекарственной ремиссии.

В настоящее время фармацевтическими компаниями начата разработка линейки новых БМА-энгейджеров Т-клеток, предназначенных для лечения САРЗ. Уже стартовали ранние фазы клинических испытаний, задача которых — изучение эффективности и безопасности БМА RO7507062 (анти-CD3/CD19), созданного для терапии СКВ [47], ведутся исследования имвотамба, нового анти-CD3/CD20-BiTE, у больных РА (NCT06087406) и СКВ (NCT06041568). Возможным сценарием представляется также репозиционирование некоторых биспецифических энгейджеров Т-клеток, уже зарегистрированных для использования при онкогематологической патологии, в частности запущено исследование CD3/CD20 BiTE мосунетумаба у пациентов с СКВ (NCT05155345).

Учитывая широкий спектр представителей данного семейства лекарственных препаратов, как разрешенных к клиническому применению в последние годы, так и находящихся на фи-

нальных этапах клинических исследований, перспективы быстрого создания на их основе лекарственных средств для проведения деплеционно-реституционной терапии тяжелых форм ревматических заболеваний выглядят реальными и многообещающими. В частности, среди таких перспективных препаратов можно отметить молекулы, нацеленные на маркеры В-лимфоцитов (эпкоритамаб, глофитамаб, одронекстамаб) и на различные маркеры плазматических клеток — анти-ВСМА (эланатамаб), анти-GPRCD5 (талкетамаб и форимтамиг) и анти-FcRH5 (цевостамаб) [48].

Одним из ключевых моментов выбора ГИБП для терапии САРЗ является вариабельность экспрессии терапевтических мишеней на разных этапах развития В-клеток. Данные суммированы на рис. 3.

Сравнительная характеристика CAR-T клеточной терапии и BiTE

Испытанные технологии производства, возможность создания препаратов с практически неограниченным кругом мишеней, успешный опыт применения в гематологической практике, а также многообещающие результаты, продемонстрированные в пилотных исследованиях при лечении САРЗ, позволяют рассматривать БМА-энгейджеры Т-клеток и CAR-T, нацеленные на эффекторы гуморального звена иммунитета, в качестве наиболее перспективных кандидатов для разработки новых методов деплеционно-реституционной терапии САРЗ. Однако вопрос о преимуществах и недостатках обеих технологий до настоящего времени остается открытым, прежде всего в связи с тем, что указанные методы вошли в практику сравнительно недавно и первоначально были использованы у наиболее тяжелой, практически безнадежной категории пациентов в качестве «терапии спасения». Это наряду со сложной технологией получения препаратов CAR-T-клеток затрудняло проведение прямых сравнительных исследований. Таким образом, для сравнения эффективности и безопасности данных подходов в настоящее время можно полагаться лишь на результаты не прямых сопоставлений. Данные протоколов, оценивающих анти-CD19 CAR-T клеточную терапию и использование анти-CD19 биспецифических энгейджеров Т-клеток у больных В-клеточными лимфомами были представлены в ряде опубликованных в последние годы работ (рис. 4).

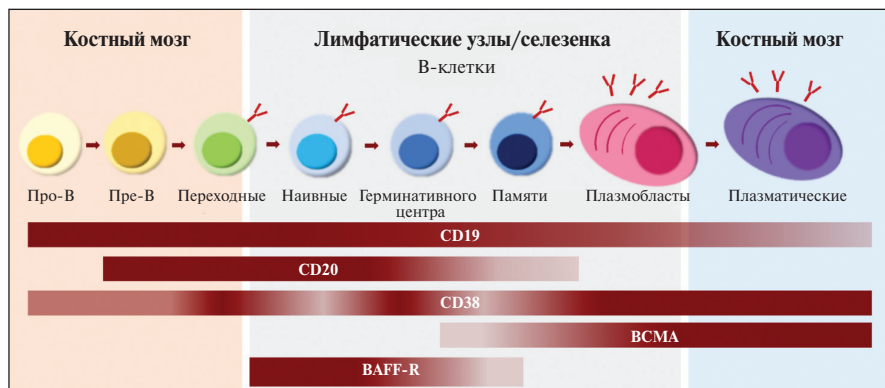


Рис. 3. Терапевтические структуры — мишени В-клеток (адаптировано из [49])
Fig. 3. Therapeutic structures — B-cell targets (adapted from [49])

Хотя непрямой характер сравнения не позволяет сделать окончательные выводы, имеющиеся данные указывают на

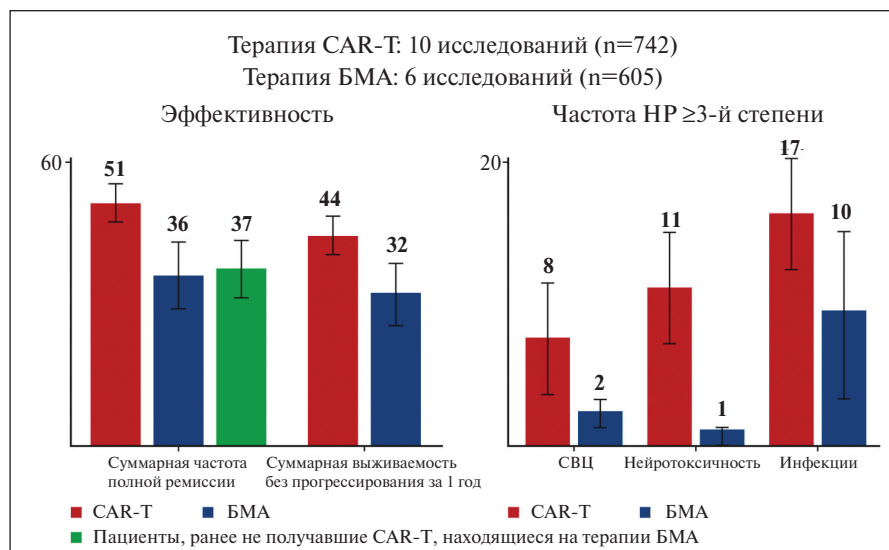


Рис. 4. Сопоставление эффективности и частоты НР при использовании анти-CD19 CAR-T клеточной терапии и BiTE (адаптировано из [50]), %

Fig. 4. Comparison of efficacy and adverse reaction frequency in anti-CD19 CAR-T therapy vs. BiTE (adapted from [50]), %

несколько более высокую эффективность CAR-T клеточной терапии по сравнению с применением BiTE, что, однако, сопровождалось существенно большей токсичностью, связанной с применением первой методики [51]. Вместе с тем эти данные носят предварительный характер и не могут быть экстраполированы как на применение альтернативных конструкций БМА-энгейджеров Т-клеток, в том числе другой антигенной специфичности, так и на использование таких подходов при лечении САРЗ. Тем не менее в случае применения этих методов в ревматологической практике низкая токсичность, вероятно, может стать определяющим преимуществом. Нами предпринята попытка сопоставить основные характеристики технологий CAR-T клеточной терапии и BiTE, определяющие перспективы их внедрения в ревматологическую практику (см. таблицу).

Таким образом, CAR-T клеточная терапия представляет собой перспективный инструмент в первую очередь противоопухолевой терапии, однако крайне высокая цена, а также риск развития осложнений будут потенциально сдерживать широкое использование данной методики в терапии аутоиммунных, в том числе ревматических, заболеваний. В то же время технология создания терапевтических БМА-энгейджеров Т-клеток открывает широкие возможности для разработки классических ГИБП, нацеленных на различные субпопуляции основных иммунокомпетентных клеток, прежде всего эффекторов гуморального звена иммунитета, которые могут быть с успехом использованы в терапии САРЗ. Легкость стандартизации препаратов, созданных на основе БМА, отсутствие необходимости *de novo* изготавливать препарат для каждого пациента, возможность немедленного их применения (отсутствие временного лага), предсказуемая фармакокинетика (известный и ограниченный период полувыведения), гибкость режимов дозирования, допускающая медленную эскалацию дозы, возможность индивидуализации длительности лечения и кратности курсов, при необходимости доступность и легкость проведения повторных циклов лечения, возможность отмены

препарата в случае возникновения НР, существенно более низкая по сравнению с CAR-T клеточной терапией стоимость коротких циклов низкодозовой терапии представляются определяющими преимуществами данной технологии для создания на ее основе новых препаратов для деpleционно-реституционной терапии САРЗ.

Обе технологии имеют большой потенциал развития. В качестве перспективных концептов для усовершенствования CAR-T клеточной терапии предложены альтернативные способы модификации донорских клеток, в том числе *in vivo*, что потенциально способно сократить лаг-период до начала терапии и преодолеть проблемы логистики. Другим подходом является тонкая молекулярная «настройка» рецепторов CAR-T-клеток на В-клетки-эффекторы, экспрессирующие определенные аутоантитела и рецепторы, в частности за счет включения аутоантигенных эпитопов непосредственно в структуру CAR или Т-клеточного рецептора, что определяет возможность селективной деpleции исключительно аутореактивных клеток (CAAR, CATCR) [54–56].

Схожий принцип был использован для создания прототипов новых молекул биспецифических энгейджеров Т-клеток, нацеленных исключительно на аутореактивные клоны В-лимфоцитов и плазматические клетки (BaiTE) [19]. Встраивание аутоантигенных эпитопов в структуру Fc-фрагмента подобной конструкции привело к созданию молекул, активирующих Т-клетки только в присутствии аутореактивных, патогенных клеток, идентифицируемых за счет заранее известных молекулярных характеристик их рецепторов. Данный подход позволит резко снизить вероятность наступления цитокин-опосредованных НР (СВЦ, ICANS) и выраженность иммуносупрессии. Первые экспериментальные данные, продемонстрировавшие возможность селективной деpleции эффекторов гуморального звена иммунитета, аутореактивных к β_2 -гликопротеину 1 В-клеток, а также к фосфолипазе A₂, имеющей ключевое значение в развитии мембранозной нефропатии, сконструированными на основании подобного принципа молекулами БМА-энгейджеров Т-клеток, уже получены [19, 57]. Это открывает широкие перспективы для лечения антифосфолипидного синдрома, мембранозной нефропатии, а в дальнейшем и широкого спектра других аутоиммунных заболеваний.

Закключение

Хотя методы деpleционно-реституционной терапии находятся на ранних этапах разработки и нуждаются в совершенствовании, представляется очевидным, что их применение способно принципиально повлиять на парадигму лечения, смещая акценты с использования недостаточно эффективных, не позволяющих кардинально изменить траекторию развития патологического процесса методов лечения в пользу модификации фундаментальных механизмов патогенеза САРЗ. Препараты на основе терапевтических БМА представляются

Сопоставление характеристик BiTE и CAR-T для клинической практики
Comparison of BiTE and CAR-T characteristics in clinical practice

Технология деpleционно-реституционной терапии	BiTE	Аутологичные CAR-T-клетки
Способность эффективно элиминировать кровяной и тканевой пулы клеток-мишеней	+++	++++
Нюансы производства и особенности применения	Стандартные технологии производства моноклональных антител. Препараты немедленно доступны в готовом виде	Индивидуальное производство для каждого пациента. Лечение отсрочено на 4–6 нед необходимостью изготовления препарата. Сложность логистики
Стандартизация	Возможна	Сложна, для каждого отдельно взятого пациента используется уникальный препарат
Способ реализации цитолитического действия	Потенциально в процесс цитолиза клеток-мишеней могут быть вовлечены все Т-клетки пациента	Цитолитический эффект лимитирован численностью трансфицированного клона
Фармакокинетика	Стандартная, предсказуемая, существует возможность индивидуализации протокола лечения, медленной эскалации дозы	Труднопредсказуема, неуправляема («живой препарат»). На численность клона CAR-T-клеток в организме реципиента будут влиять эффективность их пролиферации <i>in vivo</i> и длительность персистенции
Способ введения	Внутривенное и подкожное. Возможно амбулаторное введение, потенциально — самовведение. Кратковременное цикловое лечение	Только внутривенное. Однократное лечение
Необходимость применения в протоколе терапии лимфодеплеции	Нет	Да
Безопасность	СВЦ и нейротоксичность (обычно низкой градации). Токсичность может быть лимитирована медленной эскалацией дозы	СВЦ и нейротоксичность (возможно высокой градации). Генотоксичность режимов лимфодеплеции. Риск злокачественной трансформации трансфицированного клона
Методы фармакологической коррекции СВЦ и ICANS	ГК, ингибиторы ИЛ1 и ИЛ6	ГК, ингибиторы ИЛ1 и ИЛ6
Риск необратимой иммуносупрессии	Низкий при краткосрочном применении	Более высокий, может быть связан с длительной персистенцией клона CAR-T-клеток
Наличие зарегистрированных препаратов	Да	Да
Стоимость (основываясь на данных применения по зарегистрированным показаниям) [52, 53]	Блинатумомаб — 89 000 \$ за цикл, элкоритамаб — 37 500 \$ за цикл, глофитамаб — 41 176 \$ за цикл, теклистамаб — 464 128 \$ за год терапии и 38 300 \$ за один цикл (5 нед)	350 000–500 000 \$
Перспективы создания препаратов, избирательно нацеленных на аутореактивные клоны	Да. BaiTE	Да. CAAR, CATCR

Примечание. CAAR (chimeric autoantibody receptor) — химерный рецептор к аутоантителам; CATCR (chimeric autoantigen T-cell receptor) — химерный Т-клеточный рецептор к аутоантигену.

наиболее перспективным инструментом для быстрой реализации подобного подхода. Кроме того, принципы, лежащие в основе структуры БМА, могут быть с успехом применены

и для совершенствования уже существующих классов ГИБП, включая антицитокиновые препараты и ингибиторы костимуляторных молекул.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ramirez-Valle F, Maranville JC, Roy S, Plenge RM. Sequential immunotherapy: towards cures for autoimmunity. *Nat Rev Drug Discov.* 2024 Jul;23(7):501-524. doi: 10.1038/s41573-024-00959-8. Epub 2024 Jun 5.
2. Shah K, Leandro M, Cragg M, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol.* 2024 Jun 20;217(1):15-30. doi: 10.1093/cei/uxae031.
3. Van der Neut Kolfshoten M, Schuurman J, Losen M, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science.* 2007 Sep 14;317(5844):1554-7. doi: 10.1126/science.1144603.
4. Rispens T, Huijbers MG. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2023 Nov;23(11):763-778. doi: 10.1038/s41577-023-00871-z. Epub 2023 Apr 24.
5. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer.* 2010 Nov 1;127(9):2209-21. doi: 10.1002/ijc.25423.
6. Seimetz D, Lindhofer H, Bokemeyer C. Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2010 Oct;36(6):458-67. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.03.001. Epub 2010 Mar 27.
7. Borlak J, Langer F, Spanel R, et al. Immune-mediated liver injury of the cancer therapeutic antibody catumaxomab targeting EpCAM, CD3 and Fcγ receptors. *Oncotarget* 2016;7(19):28059-74. doi: 10.18632/oncotarget.8574.
8. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, Parren P. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Aug;18(8):585-608. doi: 10.1038/s41573-019-0028-1.
9. Offner S, Hofmeister R, Romaniuk A, et al. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells. *Mol Immunol.* 2006 Feb;43(6):763-71. doi: 10.1016/j.molimm.2005.03.007. Epub 2005 Apr 26.
10. Löffler A, Kufer P, Lutterbuse R, et al. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood.* 2000 Mar 15;95(6):2098-103.
11. Viardot A, Goebeler ME, Hess G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2016 Mar 17;127(11):1410-6. doi: 10.1182/blood-2015-06-651380. Epub 2016 Jan 11.
12. Boissel N, Chiaretti S, Papayannidis C, et al. Real-world use of blinatumomab in adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia in clinical practice: results from the NEUF study. *Blood Cancer J.* 2023 Jan 4;13(1):2. doi: 10.1038/s41408-022-00766-7.
13. Thompson PA, Jiang X, Banerjee P, et al. A phase two study of high dose blinatumomab in Richter's syndrome. *Leukemia.* 2022 Sep;36(9):2228-2232. doi: 10.1038/s41375-022-01649-3. Epub 2022 Aug 8.
14. Lantz J, Pham N, Jones C, et al. Blinatumomab in Practice. *Curr Hematol Malig Rep.* 2024 Feb;19(1):1-8. doi: 10.1007/s11899-023-00714-7. Epub 2023 Dec 7.
15. Blair HA. Odronexamab: First Approval. *Drugs.* 2024 Dec;84(12):1651-1658. doi: 10.1007/s40265-024-02112-6. Epub 2024 Nov 19.
16. Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *Mabs.* 2024 Jan-Dec;16(1):2321635. doi: 10.1080/19420862.2024.2321635. Epub 2024 Mar 11.
17. Strohl WR. Structure and function of therapeutic antibodies approved by the US FDA in 2023. *Antib Ther.* 2024 Mar 19;7(2):132-156. doi: 10.1093/abt/tbae007. eCollection 2024 Apr.
18. Caracciolo D, Mancuso A, Polera N, et al. The emerging scenario of immunotherapy for T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: advances, challenges and future perspectives. *Exp Hematol Oncol.* 2023 Jan 9;12(1):5. doi: 10.1186/s40164-022-00368-w.
19. Xia Y, Liu J, Pearlman A, et al. Bispecific Autoantigen-T Cell Engagers (BaiTE) to Selectively Target Autoreactive B Cells in Antiphospholipid Syndrome [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(suppl 9):0837.
20. Tsumoto K, Takeuchi T. Next-Generation Anti-TNFα Agents: The Example of Ozoralizumab. *BioDrugs.* 2024 May;38(3):341-351. doi: 10.1007/s40259-024-00648-3. Epub 2024 Apr 8.
21. Ishiwatari-Ogata C, Kyuuma M, Ogata H, et al. Ozoralizumab, a Humanized Anti-TNF-α NANOBODY((R)) Compound, Exhibits Efficacy Not Only at the Onset of Arthritis in a Human TNF Transgenic Mouse but Also During Secondary Failure of Administration of an Anti-TNFα IgG. *Front Immunol.* 2022 Feb 22;13:853008. doi: 10.3389/fimmu.2022.853008. eCollection 2022.
22. Oyama S, Ebina K, Etani Y, et al. A novel anti-TNF-α drug ozoralizumab rapidly distributes to inflamed joint tissues in a mouse model of collagen induced arthritis. *Sci Rep.* 2022 Oct 27;12(1):18102. doi: 10.1038/s41598-022-23152-6.
23. Kyuuma M, Kaku A, Mishima-Tsumagari C, et al. Unique structure of ozoralizumab, a trivalent anti-TNFα NANOBODY((R)) compound, offers the potential advantage of mitigating the risk of immune complex-induced inflammation. *Front Immunol.* 2023 Apr 14;14:1149874. doi: 10.3389/fimmu.2023.1149874. eCollection 2023.
24. Tanaka Y, Miyazaki Y, Kawanishi M, et al. Long-term safety and efficacy of anti-TNF multivalent VHH antibodies ozoralizumab in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2024 Aug 22;10(3):e004480. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004480.
25. Takeuchi T, Nakanishi M, Kawanishi M, et al. Effect of the extended dosing interval of anti-TNF-α NANOBODY(R) compound ozoralizumab in patients with low disease activity rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2024 Jul 6;34(4):678-685. doi: 10.1093/mr/road097.
26. Zhang M, Lee F, Knize A, et al. Development of an ICOSL and BAFF bispecific inhibitor AMG 570 for systemic lupus erythematosus treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Nov-Dec;37(6):906-914. Epub 2019 Feb 15.
27. Stefanski AL, Dorner T. Immune checkpoints and the multiple faces of B cells in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Nov 1;33(6):592-597. doi: 10.1097/BOR.0000000000000825.
28. Ferraccioli G, Gremese E. B cell activating factor (BAFF) and BAFF receptors: fakes and facts. *Clin Exp Immunol.* 2017 Dec;190(3):291-292. doi: 10.1111/cei.13039. Epub 2017 Sep 28.
29. Abuqayyas L, Cheng LE, Teixeira Dos Santos M, et al. Safety and Biological Activity of Rozibafusp alfa, a Bispecific Inhibitor of Inducible Costimulator Ligand and B Cell Activating Factor, in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results of a Phase Ib, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study. *ACR Open Rheumatol.* 2022 Oct;4(10):903-911. doi: 10.1002/acr2.11487. Epub 2022 Jul 27.
30. Chu SY, Vostiar I, Karki S, et al. Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and FcγRIIb with Fc-engineered antibodies. *Mol Immunol.* 2008 Sep;45(15):3926-33. doi: 10.1016/j.molimm.2008.06.027. Epub 2008 Aug 8.
31. Horton HM, Chu SY, Ortiz EC, et al. Antibody-mediated coengagement of Fcγm-

- maRIIb and B cell receptor complex suppresses humoral immunity in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011 Apr 1;186(7):4223-33. doi: 10.4049/jimmunol.1003412. Epub 2011 Feb 28.
32. Perugino CA, Wallace ZS, Zack DJ, et al. Evaluation of the safety, efficacy, and mechanism of action of obexelimab for the treatment of patients with IgG4-related disease: an open-label, single-arm, single centre, phase 2 pilot trial. *Lancet Rheumatol.* 2023 Aug; 5(8):e442-e450. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00157-1. Epub 2023 Jul 24.
33. Jakubczik C, Choi ES, Joshi BH, et al. Therapeutic attenuation of pulmonary fibrosis via targeting of IL-4- and IL-13-responsive cells. *J Immunol.* 2003 Sep 1;171(5):2684-93. doi: 10.4049/jimmunol.171.5.2684.
34. Rafii R, Juarez MM, Albertson TE, Chan AL. A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis.* 2013 Feb;5(1):48-73. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.12.07.
35. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, et al. Roles of Periostin in Respiratory Disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 1; 193(9):949-56. doi: 10.1164/rccm.201510-2032PP.
36. Raghu G, Richeldi L, Crestani B, et al. SAR156597 in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 placebo-controlled study (DRI11772). *Eur Respir J.* 2018 Dec 13;52(6):1801130. doi: 10.1183/13993003.01130-2018. Print 2018 Dec.
37. Allanore Y, Wung P, Soubrane C, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 24-week, phase II, proof-of-concept study of romilkimab (SAR156597) in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec;79(12):1600-1607. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218447. Epub 2020 Sep 22.
38. Silacci M, Lembke W, Woods R, et al. Discovery and characterization of COVA322, a clinical-stage bispecific TNF/IL-17A inhibitor for the treatment of inflammatory diseases. *MAbs.* 2016;8(1):141-9. doi: 10.1080/19420862.2015.1093266. Epub 2015 Sep 22.
39. Khatri A, Othman AA. Population Pharmacokinetics of the TNF-alpha and IL-17A Dual-Variable Domain Antibody ABT-122 in Healthy Volunteers and Subjects With Psoriatic or Rheumatoid Arthritis: Analysis of Phase 1 and 2 Clinical Trials. *J Clin Pharmacol.* 2018 Jun;58(6):803-813. doi: 10.1002/jcph.1068. Epub 2018 Jan 24.
40. Khatri A, Klunder B, Peloso PM, Othman AA. Exposure-response analyses demonstrate no evidence of interleukin 17A contribution to efficacy of ABT-122 in rheumatoid or psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb 1;58(2):352-360. doi: 10.1093/rheumatology/key312.
41. Kroenke MA, Milton MN, Kumar S, et al. Immunogenicity Risk Assessment for Multi-specific Therapeutics. *AAPS J.* 2021 Nov 5;23(6):115. doi: 10.1208/s12248-021-00642-5.
42. Bucci L, Hagen M, Rothe T, et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2024 Jun; 30(6):1593-1601. doi: 10.1038/s41591-024-02964-1. Epub 2024 Apr 26.
43. Subklewe M, Magno G, Gebhardt C, et al. Application of blinatumomab, a bispecific anti-CD3/CD19 T-cell engager, in treating severe systemic sclerosis: A case study. *Eur J Cancer.* 2024 Jun;204:114071. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114071. Epub 2024 Apr 22.
44. Guo Y, Quijano Carde NA, Kang L, et al. Teclistamab: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024 Jan;17(1):e13717. doi: 10.1111/cts.13717.
45. Alexander T, Kronke J, Cheng Q, et al. Teclistamab-Induced Remission in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2024 Sep 5;391(9):864-866. doi: 10.1056/NEJMc2407150.
46. Hagen M, Bucci L, Boltz S, et al. BCMA-Targeted T-Cell-Engager Therapy for Autoimmune Disease. *N Engl J Med.* 2024 Sep 5;391(9):867-869. doi: 10.1056/NEJMc2408786.
47. Kollert F, Regenass F, Hallet R, et al. AB1034 Characterization of RO7507062, A CD19-targeting T-cell bispecific antibody (CD19TCB), and design of a phase I trial in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(Suppl 1):1837-1838. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1802.
48. Van de Donk N, O'Neill C, de Ruijter MEM, Verkleij CPM, Zweegman S. T-cell redirecting bispecific and trispecific antibodies in multiple myeloma beyond BCMA. *Curr Opin Oncol.* 2023 Nov 1;35(6):601-611. doi: 10.1097/CCO.0000000000000983. Epub 2023 Jul 24.
49. Robinson WH, Fiorentino D, Chung L, et al. Cutting-edge approaches to B-cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2024 Oct 9;15:1454747. doi: 10.3389/fimmu.2024.1454747. eCollection 2024.
50. Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecifics vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2023 Oct 10; 7(19):5713-5716. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009066.
51. Kim J, Cho J, Lee MH, et al. CAR T cells vs bispecific antibody as third- or later-line large B-cell lymphoma therapy: a meta-analysis. *Blood.* 2024 Aug 8;144(6):629-638. doi: 10.1182/blood.2023023419.
52. Trabolsi A, Arumov A, Schatz JH. Bispecific antibodies and CAR-T cells: dueling immunotherapies for large B-cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2024 Feb 8;14(1):27. doi: 10.1038/s41408-024-00997-w.
53. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. Научно-практическая ревматология. 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR-T cells: 20 years later. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2024;62(3):262-279. (In Russ.)].
54. Schett G, Muller F, Taubmann J, et al. Advancements and challenges in CAR T cell therapy in autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2024 Sep;20(9):531-544. doi: 10.1038/s41584-024-01139-z. Epub 2024 Aug 6.
55. Mog B, Shaw E, Hwang M, et al. Chimeric Autoantigen-T Cell Receptor (CATCR)-T Cell Therapies to Selectively Target Autoreactive B Cells [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(suppl 9):1677.
56. Del Bufalo F, Becilli M, Rosignoli C, et al. Allogeneic, donor-derived, second-generation, CD19-directed CAR-T cells for the treatment of pediatric relapsed/refractory BCP-ALL. *Blood.* 2023 Jul 13;142(2):146-157. doi: 10.1182/blood.2023020023.
57. Perico L, Casiraghi F, Sonogo F, et al. Bi-specific autoantigen-T cell engagers as targeted immunotherapy for autoreactive B cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2024 Feb 26;15:1335998. doi: 10.3389/fimmu.2024.1335998. eCollection 2024.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.04.2025/27.05.2025/30.05.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы РК 125020501434-1.

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.

This work was conducted within the framework of the basic research project №125020501434-1.

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.

Маслянский А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Дибров Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

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

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Самсонов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2685-1623>

Тогизбаев Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-7842-1871>

Имитаторы васкулита. Часть 2. Имитация васкулита крупных и средних сосудов: генетические васкулопатии. Имитация васкулита мелких сосудов

Тарасова Г.М.¹, Егорова О.Н.^{1,2}, Решетняк Т.М.^{1,3}, Исаева Б.Г.⁴,
Дильманова Д.С.⁴, Марипхан Н.М.⁴

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

²ФГБОУ ДПО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94

Генетические васкулопатии могут имитировать васкулит крупных и средних сосудов, а окклюзионные невазкулитные васкулопатии и инфекции часто становятся имитаторами васкулита мелких и средних сосудов. Большинство этих состояний являются не менее тяжелыми заболеваниями, чем системные васкулиты, но требуют принципиально другой, часто неотложной терапии.

Ключевые слова: имитаторы первичного системного васкулита; генетические васкулопатии; инфекции; окклюзионные васкулопатии.

Контакты: Галина Михайловна Тарасова; verizubgm@gmail.com

Для ссылки: Тарасова ГМ, Егорова ОН, Решетняк ТМ, Исаева БГ, Дильманова ДС, Марипхан НМ. Имитаторы васкулита. Часть 2. Имитация васкулита крупных и средних сосудов: генетические васкулопатии. Имитация васкулита мелких сосудов. Современная ревматология. 2025;19(3):19–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-19-26

Vasculitis mimics. Part 2. Large and medium vessel vasculitis mimickers: genetic vasculopathies. Mimickers of small vessel vasculitis

Tarasova G.M.¹, Egorova O.N.^{1,2}, Reshetnyak T.M.^{1,3}, Issayeva B.G.⁴, Dilmanova D.S.⁴,
Maripkhan N.M.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²M.V. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²61/2, Schepkina Street, 129110 Moscow, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia; ⁴94, Tole Bi Street, Almaty 720040, Kazakhstan

Genetic vasculopathies can mimic large and medium vessel vasculitis, while occlusive non-vasculitic vasculopathies and infections are often mimickers of small and medium vessel vasculitis. Most of these conditions are as severe as systemic vasculitides but require fundamentally different, and often urgent treatment approaches.

Keywords: primary systemic vasculitis mimickers; genetic vasculopathies; infections; occlusive vasculopathies.

Contact: Galina Mikhailovna Tarasova; verizubgm@gmail.com

For reference: Tarasova GM, Egorova ON, Reshetnyak TM, Issayeva BG, Dilmanova DS, Maripkhan NM. Vasculitis mimics. Part 2. Large and medium vessel vasculitis mimickers: genetic vasculopathies. Mimickers of small vessel vasculitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(3):19–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-19-26

Некоторые заболевания со сходной клинической картиной могут имитировать первичные системные васкулиты (СВ), тем самым усложняя и замедляя процесс диагностики. Многие из этих состояний являются не менее тяжелыми заболеваниями, чем СВ, но требуют принципиально иной, часто неотложной терапии.

Имитация васкулита крупных и средних сосудов: генетические васкулопатии

Несколько генетических причин, которые влияют в основном на матрикс соединительной ткани, могут вызывать

невоспалительные сосудистые аномалии и в ряде случаев имитировать васкулит крупных сосудов (ВКС) и васкулит средних сосудов (ВСС; см. таблицу).

Синдром Марфана (СМ) — аутосомно-доминантное заболевание, распространенность которого достигает 1 на 5–10 тыс., обусловленное мутациями в гене *FBN1* (кодирует белок фибриллин 1, основной структурный компонент внеклеточного матрикса) [1]. Главными критериями СМ считаются расширение или расслоение корня аорты (60–80%), которое в основном определяет прогноз заболевания, а также мутации в гене *FBN1* и смещение хрусталика. Другие

критерии отражают типичные черты марфаноидного фенотипа: кифосколиоз, высокое небо, воронкообразная грудная клетка, арахнодактилия и др. В 15–44% случаев развивается аортальная недостаточность, в ряде случаев — дилатация восходящего отдела и дуги аорты [1, 2]. Вовлечение грудной и брюшной аорты встречается относительно редко, однако именно оно при недиагностированном СМ может имитировать ВКС — гигантоклеточный артериит (ГКА) и артериит Такаясу (АТ). Это подтверждается и тем, что мутации *FBNI* были описаны у пациентов с аневризмами и расслоением грудной аорты без типичного марфаноидного габитуса [3].

Синдром Элерса—Данло (СЭД) — гетерогенная группа наследственных заболеваний, среди 13 подтипов которых выделяется сосудистый синдром Элерса—Данло (сСЭД), ауто-сомно-доминантное заболевание, связанное с мутациями в гене проколлагена III типа (*COL3A1*), поражающее приблизительно 1 из 50–250 тыс. человек [4, 5]. Основные проявления сСЭД: гипермобильность мелких суставов, косолапость, гиперрастяжимость кожи, легко возникающие кровоподтеки, аномальный вид рубца, каротидно-кавернозный свищ. Васкулопатия при сСЭД характеризуется поражением грудной и брюшной аорты, почечных, мезентериальных, подвздошных и бедренных артерий с развитием аневризм, расслоений, разрывов; описаны диссекции позвоночных и сонных артерий. Течение и прогноз неблагоприятные. У 80% пациентов к 40 годам развивается серьезное сосудистое событие или разрыв внутреннего органа. Основной причиной смерти является расслоение или разрыв артерий.

Синдром Лойса—Дитца (СЛД) — редкое ауто-сомно-доминантное заболевание, связанное с мутациями в генах, кодирующих компоненты сигнального пути трансформирующего фактора роста β , что приводит к нарушению структуры и функции соединительной ткани многих органов. Типичными чертами являются гипертелоризм, краниосиностоз, расщепление язычка и/или расщелина неба, генерализованная извитость артерий, особенно шеи и головы, аневризмы восходящей аорты; скелетные аномалии (75%) включают искривление позвоночника, деформацию грудной клетки, косолапость [6]. Сердечно-сосудистые осложнения при СЛД более агрессивны, чем у пациентов с СМ или сСЭД, имеется высокий риск расслоения и разрыва аорты даже при нормальных или минимально увеличенных ее размерах и в более молодом возрасте. Аневризмы и расслоения развиваются во всех частях аорты и ее ветвей, в том числе в артериях головы и шеи, нижних конечностей, миокарда [7]. Распространенный характер поражения у молодых пациентов может имитировать АТ.

Диагностика СМ, сСЭД, СЭД основывается на подробном сборе анамнеза, комплексном обследовании и генетическом скрининге. Для этих заболеваний, в отличие от ВКС, нехарактерно развитие стенозов и окклюзий; у таких пациентов отсутствует воспалительная активность. При гистологическом исследовании артериальной стенки выявляется диффузная дегенерация меди, а при сСЭД — и прогрессирующая фрагментация интимы с сохранением адвентиции [8], что позволяет четко разграничить сСЭД и гранулематозное воспаление, характерное для первичных ВКС.

Нейрофиброматоз типа 1 (НФ1) — относительно распространенное, встречающееся у 1 из 2500–3500 новорожденных ауто-сомно-доминантное заболевание, обусловленное гетерозиготными мутациями в гене *NF1* и, как следствие,

нарушением синтеза цитоплазматического белка нейрофибромина, дефицит которого приводит к усилению клеточной пролиферации [9]. Лица с НФ1 имеют предрасположенность к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей, а к кардинальным признакам НФ1 относятся нейрофибромы, множественные пятна на коже цвета «кофе с молоком», гамартомы радужной оболочки, подмышечные или паховые веснушки. Васкулопатия НФ1, обусловленная аномальной пролиферацией гладкомышечных клеток стенок сосудов, проявляется стенозом, аневризмами и артериовенозными фистулами, особенно в аортальном, почечном, каротидном/позвоночном и мезентериальном сосудистом русле. Возможно развитие синдрома моя-моя — стено-окклюзионного поражения внутричерепных артерий с образованием коллатеральных сосудов («клуб дыма» на ангиограмме) [10]. Частое вовлечение почечной артерии со стенозом в области устья и реноваскулярной гипертензией может имитировать поражение при АТ. Окклюзионное повреждение артерий глаза с острой потерей зрения встречается редко, в основном у молодых людей, и способно имитировать СВ с поражением ветвей внутренней сонной артерии. Такие случаи крайне сложны для дифференциальной диагностики, особенно если диагноз НФ1 ранее не был установлен [11]. Васкулопатия, как правило, прогрессирует и является одной из ведущих причин смерти. Диагноз подтверждается характерными клиническими данными и генетическим исследованием. Воспалительная активность, в отличие от СВ, отсутствует.

Всем пациентам с генетическими васкулопатиями необходимо регулярное наблюдение за состоянием сосудистого русла, в том числе для определения времени хирургического вмешательства [12].

Имитация васкулита мелких и средних сосудов: окклюзионные невазкулитные васкулопатии

Согласно номенклатуре СВ, обновленной на второй Международной согласительной конференции в Чепел-Хилле (2012), к васкулитам с поражением мелких сосудов (ВМС) относят СВ, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) и иммунокомплексные (ИК) васкулиты, а к ВСС — узелковый полиартериит (УП) и болезнь Kawasaki.

Окклюзионные невазкулитные васкулопатии — многочисленная группа заболеваний, которые, как правило, протекают с тяжелым поражением кожи, часто с вовлечением почек. К ним относятся различные гиперкоагуляционные состояния, в том числе тромботические микроангиопатии и системные коагулопатии, эмболические синдромы, кальцифилаксия, инфекции, новообразования (см. таблицу).

Тромботические и гиперкоагуляционные состояния могут имитировать ВСС и ВМС через общие кожные проявления (пурпура, ливедо, изъязвления) или полиорганное поражение, напоминающее таковое при диссеминированном внутрисосудистом свертывании, тромботической тромбоцитопенической пурпуре и антифосфолипидном синдроме. Представителями этой группы заболеваний являются также приобретенная гиперкоагуляция (в результате применения антикоагулянтов) и ливедоидная васкулопатия (ЛВ).

Индукцированный варфарином некроз кожи (ВИНК) — потенциально катастрофическое, хотя и редкое, осложнение (0,01–0,1%), которое обычно возникает в течение 3–5 дней

после начала терапии варфарином или другим антагонистом витамина К (АВК). В небольшом числе случаев возможна поздняя манифестация — через несколько месяцев и даже лет лечения. Сначала появляются эритема и сильная боль в пораженной области, затем — петехии, экхимозы и геморрагические буллы и в итоге — некроз кожи и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) [13]. Чаще вовлекаются грудь, ягодицы, живот, бедра и конечности.

АВК ингибируют факторы свертывания крови II, VII, IX и X (период полужизни — 24–72 ч), что приводит к антикоагулянтному эффекту. Вместе с тем АВК также ингибируют антикоагулянтные белки C и S, период полужизни которых составляет 5–8 ч, поэтому их концентрация в плазме снижается быстрее, что приводит к временной гиперкоагуляции в течение первых нескольких дней терапии и, как следствие, к развитию тромботической окклюзии микроциркуляторного русла и некрозу кожи [14]. ВИНК чаще возникает у пациентов с тромбофилией или после введения больших нагрузочных доз варфарина, особенно без одновременного первоначального применения гепарина. Факторами риска являются: наследственный дефицит протеинов C и S, антитромбина III, женский пол, ожирение, перименопауза, вирусные инфекции, заболевания печени, некоторые лекарственные взаимодействия, а также аутоиммунные заболевания [15].

Диагноз в основном основывается на клинических признаках, однако в случаях, когда причинно-следственная связь неясна, ВИНК может имитировать ВМС (ангиит кожи, АНЦА-СВ или ИК- васкулит). Биопсия кожи подтверждает диагноз: в капиллярах и венах дермы и ПЖК выявляются множественные микротромбы с повреждением эндотелиальных клеток и экстравазацией эритроцитов, субэпидермальные кровоизлияния в результате разрыва капилляров [16].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — опасное для жизни осложнение, которое может возникнуть при использовании нефракционированного гепарина, реже — низкомолекулярного гепарина и редко — фондапаринукса. ГИТ представляет собой иммуноопосредованную реакцию, которая развивается у 1–5% пациентов, получающих гепарин, как правило, в первые 4–15 сут, проявляется резким падением уровня тромбоцитов (ТР) $<100 \cdot 10^9/\text{л}$, или на 50% по сравнению с исходным уровнем, и возникновением парадоксальных тромбозов; чаще наблюдается у женщин и пациентов старше 60 лет [17]. Патогенез ГИТ связан с образованием IgG-антител к комплексу тромбоцитарного фактора 4 (PF4) и гепарина (PF4/гепарин), что приводит к активации, агрегации и разрушению ТР с последующей инициацией каскада коагуляции и тромбозам [18]. Клинические проявления включают тромбоцитопению (95%), венозную тромбоэмболию, артериальный тромбоз, в том числе периферических артерий, с ишемическим некрозом конечностей, мезентериальную ишемию, инсульт и редко инфаркт миокарда [18]. Нечасто отмечаются ливедо и некроз кожи, аналогичные варфариновому поражению.

Именно такие проявления, как ливедо, некроз, мезентериальная ишемия, особенно в отсутствие тромбоцитопении, могут имитировать ВМС и ВСС. Диагноз устанавливается на основании клинических данных и данных анамнеза, снижения количества ТР и тестирования на IgG-антитела к комплексу гепарин/PF4. В биоптатах кожи выявляются фибриновые тромбы в дермальных сосудах [19, 20].

ЛВ — гиалинизирующее заболевание сосудов с тромбозами и изъязвлениями на нижних конечностях неизвестной этиологии. ЛВ была выделена в отдельную нозологию, которая обычно не сочетается с другими первичными заболеваниями. ЛВ встречается преимущественно у женщин (71%) с частотой 1 на 100 тыс., возраст начала заболевания — в среднем 45 лет (от 10 до 85 лет). В ряде случаев выявляются сопутствующие факторы тромбоза: мутация фактора V (гетерозиготный вариант Leiden) — у 22,2% больных, мутация гена протромбина (*G20210A*) — у 8,3%, снижение активности протеина C — у 13,3%, протромбина — у 13,3%, наличие волчаночного антикоагулянта — у 17,9%, антител к кардиолипину — у 28,6% и повышение уровня гомоцистеина — у 14,3% [21, 22]. Типичные проявления включают древовидное/сетчатое ливедо, рецидивирующие, небольшие, как правило, поверхностные болезненные язвы кожи, покрывающиеся коркой, локализованные в области лодыжек и стоп, заживающие с образованием участков атрофии — белых звездчатых рубцов (*Atrophie blanche*), окруженных телеангиэктазиями; язвы с плохим заживлением и повышенным риском инфицирования [23]. Возможно развитие «ишемической формы» периферической невропатии, включая множественный мононеврит, сенсорную полиневропатию и невропатию малых волокон [24].

ЛВ, особенно при наличии невропатии, может имитировать УП, кожный УП (КУП), а также ИК- васкулит и ангиит кожи. В отличие от ЛВ, для УП и КУП характерно наличие болезненных гиперемизированных подкожных узелков, располагающихся по ходу сосудов; язвы кожи, как правило, большего размера и воспалительные, периферическая ишемия может проявляться некрозами (например, пальцев стоп) [25]. Для УП и ИК- васкулитов типично наличие органных поражений, системного воспаления, иммунологических маркеров (не всегда), что не наблюдается при ЛВ.

При гистологическом исследовании обнаруживаются внутрисосудистый тромбоз (в 97,8% случаев), отложение фибрина в стенках и фибриновые тромбы в просвете мелких сосудов, эндотелиальная пролиферация, экстравазация эритроцитов, гиалиноз сосудов, небольшой лимфоцитарный периваскулярный инфильтрат [26]. Отсутствие избыточной инфильтрации нейтрофилами, лейкоцитоклазии и фибриноидного некроза стенки исключает васкулит. При прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) наблюдается отложение компонента (C3), фибрина и IgM, реже — IgA и IgG в кровеносных сосудах на поверхности, в средней части, а также в глубине дермы, при этом результаты ПИФ считаются неспецифическими и недиагностическими [26, 27].

Кальцифилаксия (КФ), кальцифицирующая уремическая артериолопатия — редкая, опасная для жизни окклюзионная васкулопатия, которая возникает в результате отложения кальция с сопутствующим тромбозом в артериолярном микрососудистом русле глубокой дермы и ПЖК и характеризуется ишемией и некрозом [28]. Наиболее часто КФ отмечается у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), хотя иногда развивается и у больных с острой почечной недостаточностью, нормальной функцией почек или более ранними стадиями ХБП (неуремическая КФ). Основные звенья патогенеза: развитие вторичного гиперпаратиреоза, повышение уровня сывороточного кальция и фосфора, состояние гиперкоагуляции. Большое значение придается дефициту витамина К, который является активатором матриксного белка ингибитора кальцификации. К факторам

риска КФ также относятся: ожирение, сахарный диабет, женский пол, первичный гиперпаратиреоз, прием варфарина, глюкокортикоидов, дефицит витаминов К и D, гипоальбуминемия, дефицит протеинов С и S, болезнь Крона, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования [28, 29]. Среди проявлений КФ — сетчатое и древовидное ливедо, бляшки, узелки и болезненные язвы с преимущественной локализацией в области жировых отложений (бедро, живот, реже — грудь, дистальные отделы нижних конечностей, половой член) и частым инфицированием. Сообщалось о случаях висцеральной КФ с вовлечением мезентериальных, ободочных и церебральных артерий [30]. КФ — крайне фатальное состояние с годовой смертностью более 50%, чаще из-за развития сепсиса на фоне инфицированных ран [31].

Диагностика КФ может быть сложной, особенно при отсутствии ХБП. С учетом сходства клинических проявлений неуремической КФ может имитировать ВМС и ВСС (УП, КУП). Биопсия обычно не рекомендуется из-за плохого заживления ран, но может быть полезна в неясных случаях, предпочтительна пункционная биопсия с использованием техники двойного трепана. При гистологическом исследовании выявляется кальцификация артериол без воспалительных инфильтратов, что исключает васкулит. Визуализация: при рентгенографии определяются кальцификация мелких сосудов и сетчатый рисунок поражений; при УЗИ — линейные гиперэхогенные полосы, параллельные стенкам сосудов; при остеосцинтиграфии — кальцификация в дерме и ПЖК. Полученные результаты исключают СВ, для которого нехарактерна кальцификация сосудистой стенки [32].

Эмболия кристаллами холестерина (ЭКХ) — системное заболевание, вызванное проникновением кристаллов холестерина (КХ) из атеросклеротических бляшек аорты и ее основных ветвей в дистальный круг кровообращения, что приводит к ишемическому и воспалительному повреждению органов; частота заболевания — от 1,1 до 4,5%. ЭКХ следует отличать от более частой артериальной тромбоэмболии, которая вызывает острую ишемию и инфаркт дистального органа; ЭКХ характеризуется эмболизацией более мелких КХ, что вызывает более медленное развитие повреждения органов-мишеней [33]. Кожа и почки поражаются наиболее часто; могут вовлекаться желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), глаза, мышцы, центральная нервная система (ЦНС), конечности [34]. Эмболии обычно являются ятрогенными и часто связаны с хирургическим лечением аорты, артериальной инвазивной процедурой, но могут быть и спонтанными [35]. ЭКХ — редкое осложнение антикоагулянтной и тромболитической терапии. Ее патогенез обусловлен не только механической обструкцией сосуда с последующей ишемией и некрозом, но и развитием местной воспалительной реакции вокруг артериол.

Проявления ЭКХ могут напоминать ВСС и ВМС с вовлечением кожи (ливедо, пурпура, узелки, синий палец ноги/ишемия), почек (острое повреждение почек, ХБП, неконтролируемая гипертензия), ЖКТ (мезентериальная ишемия), ЦНС (инсульт) и глаз (поражение сосудов сетчатки). Возможны конституциональные симптомы, повышение уровня маркеров воспаления, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз (эозинофилия), фибриногенемия, гипокплементемия, азотемия, протеинурия, эозинофиурия — все это позволяет считать ЭКХ одним из «великих имитаторов» [36, 37]. Для диагностики ЭКХ требуется биопсия

пораженных тканей (кожи, почек, мышц), при гистологическом исследовании выявляются двояковыпуклые и игольчатые «призраки» КХ или «холестериновые щели» в артериолах. Прогноз обычно неблагоприятный, совокупная смертность составляет 63% [36].

Новообразования — многие виды рака могут вызывать паранеопластический васкулит, другие, например некоторые виды лимфомы, миелопролиферативные заболевания, миксома сердца, способны имитировать ВМС и ВСС.

Внутрисосудистая В-крупноклеточная неходжкинская лимфома (ВСКВЛ) — чрезвычайно редкий вариант диффузной В-крупноклеточной лимфомы с заболеваемостью <0,5 случая на 1 млн, характеризующаяся пролиферацией клеток лимфомы в просвете мелких кровеносных сосудов с последующей их окклюзией [38]. ВСКВЛ сопровождается множеством неспецифических симптомов, таких как лихорадка, поражение кожи и ЦНС, иногда полиорганной недостаточностью, что в итоге может имитировать ВМС и ВСС [38]. Поражение кожи (40%) гетерогенно: пальпируемые красные пятна, фиолетовые бляшки, «апельсиновая корка», болезненные синекрасные узелки, в том числе изъязвленные, язвы слизистой носа. Могут выявляться АНЦА, специфичные как к миелопероксидазе (МПО-АНЦА), так и к протеиназе 3 (ПР3-АНЦА) [39, 40]. Несмотря на активную репликацию неопластических лимфоцитов внутри сосудов, клетки ВСКВЛ в мазках периферической крови в 90–95% случаев не обнаруживаются. С учетом отсутствия патогномоничных симптомов диагностика вызывает большие затруднения, окончательный диагноз и исключение СВ должны быть подтверждены гистологическим исследованием, например биоптатов кожи и костного мозга [41].

Миксома сердца могут вызывать сосудистые проявления — от артериальных аномалий, выявляемых при визуализации (стенозы и аневризмы крупных и средних сосудов), перемежающейся хромоты конечностей и инсульта, имитирующих ВКС и ВСС, до кожных проявлений (пурпура, некроз кожи), синдрома Рейно, ишемии пальцев и развития мононеврита, имитирующих ВМС [41, 42]. Часто наблюдаются конституциональные симптомы, такие как лихорадка, потеря веса, боль в суставах и мышцах, а также повышение показателей активности воспаления, реже — образование АНЦА, что может приводить к первоначальному диагнозу СВ [42]. В основе поражений лежит эмболический синдром с участием миксоматозного материала; в основе системных симптомов — повышение концентрации интерлейкина 6 в сыворотке крови, который продуцируется миксомой [43]. Диагноз основывается на данных эхокардиографии (ЭхоКГ).

Инфекции как имитаторы ВМС и ВСС

Системные бактериальные и тяжелые вирусные инфекции могут иметь сходную с СВ клиническую картину и тем самым выступать имитаторами васкулита. К общим признакам можно отнести конституциональные симптомы, тромботические и гиперкоагуляционные осложнения, полиорганное поражение, иммунопатологические проявления (нефрит, миокардит, артрит, кожный васкулит), повышение показателей активности воспаления, образование АНЦА и других аутоантител. Крайне важно распознать инфекцию как имитацию СВ, так как неправильный диагноз и необоснованное назначение иммунодепрессантов может привести к катастрофическим последствиям.

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — редкое заболевание с ежегодной заболеваемостью 3–10 на 100 тыс. и смертностью 25–30% в течение первого года болезни [44]. Диагностика может быть затруднена, поскольку клинические симптомы сильно варьируются, имеются сосудистые и иммунологические проявления, тромбоэмболический синдром, а при лабораторном обследовании могут выявляться разнообразные аутоантитела (АНЦА, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор и др.) [45]. При слабо выраженных признаках поражения сердца, особенно при негативной гемокультуре, симптоматика может указывать скорее на аутоиммунное, а не инфекционное заболевание, в первую очередь на АНЦА-СВ.

По данным нескольких исследований, АНЦА значительно чаще выявляются у пациентов с ИЭ, вызванным *Bartonella* (до 60%), чем грамположительной флорой (18–24%) [45].

В целом АНЦА регистрируются у 18–43% пациентов с ИЭ, чаще при подостром течении (73%) и нарушении функции почек (72%). Преимущественно (79%) выявляются МПО-АНЦА или PR3-АНЦА, в 8% случаев наблюдается двойная позитивность [46, 47]. При биопсии почки у 59% таких больных обнаруживаются отложения иммунных комплексов, у 37% — малоиммунный гломерулонефрит (ГН) [46]. В 40% случаев уровень АНЦА при ИЭ ниже 4-кратного верхнего предела нормы, что описано в нескольких исследованиях как разумная точка отсечения, позволяющая отличить АНЦА-СВ от других заболеваний, при этом до 84% больных АНЦА-СВ имеют уровень АНЦА выше этого порогового значения [46, 48].

При АНЦА-позитивном ИЭ чаще, чем при АНЦА-СВ, наблюдались поражение кожи, почек, спленомегалия, гипокплементемия, двойная позитивность по АНЦА (высокий

Имитаторы васкулита Vasculitis mimickers

Заболевания/ состояния	Преобладающий размер сосудов	Проявления, имитирующие васкулит	Исследования для оценки потенциальных имитаторов
Генетические васкулопатии			
СМ	Крупные	Дилатация корня аорты с аортальной регургитацией, расслоением аорты	
СЭД	Крупные и средние	Расслоение/разрыв аорты и ее ветвей, каротидно-кавернозный свищ	Реагенты острой фазы, исследование спинномозговой жидкости, визуализация аорты и ее ветвей, генетическое тестирование, исследование хирургического материала, если доступно
СЛД	Крупные и средние	Аневризмы и расслоение аорты и ее ветвей, извитость артерий	
НФ1	Крупные и средние	Стеноз, ишемия органа, аневризмы артерий, артериовенозные мальформации аорты и ее ветвей	
Окклюзионные невазкулитные васкулопатии			
Тромботические и гиперкоагуляционные состояния, в том числе ВИНК, ГИТ, ЛВ	Средние и мелкие	Пурпура, ливедо, кожные узелки, изъязвления, кожные инфаркты/некрозы, тромбоз артерий, почечная недостаточность, поражение ЦНС	Общий анализ крови, анализ мочи, креатинин, гаптоглобин, ЛДГ, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, фибриноген, волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и к β_2 -гликопротеину, D-димер, ADAMTS13, посев кала на кишечные бактерии, биопсия кожи и ПЖК
КФ	Средние и мелкие	Язвы кожи, некроз кожи и ПЖК	Креатинин, кальций, фосфор, паратиреоидный гормон, история болезни, биопсия обычно не показана из-за риска плохого заживления раны
ЭКХ	Средние и мелкие	Конституциональные симптомы, кожные проявления (узелки, дигитальная ишемия, ливедо), ХБП, острая почечная недостаточность, мезентериальная ишемия, инсульт, ТИА, повышение маркеров воспаления, гипокплементемия	Липиды, HbA1c, реагенты острой фазы, общий анализ крови, C3-, C4-компоненты комплекса, анализ мочи с оценкой эозинофилии, офтальмологическое обследование, биопсия
Новообразования	Любой размер	Конституциональные симптомы, кожные проявления, инсульт, стеноз артерий, тромбозы, эмболия, аневризмы, повышение острофазовых показателей, АНЦА	ЭхоКГ, биопсия пораженных тканей, кожи, костного мозга, позитронно-эмиссионная томография
Инфекции			
Бактерии	Любой размер	Полиорганный недостаток, системные проявления, кожные проявления, почечные проявления, включая малоиммунный ГН,	Бактериальные и грибковые культуры крови, иммунологическое исследование и полимеразная

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Заболевания/ состояния	Преобладающий размер сосудов	Проявления, имитирующие васкулит	Исследование для оценки потенциальных имитаторов
Вирусы (ВИЧ, COVID-19 и др.)	Любой размер	аортит/артериит, микотические аневризмы, повышенные острофазовых показателей, АНЦА Инсульт, ишемия конечностей, артериальные аневризмы, тромбоз, окклюзии, псевдоаневризмы, поражение легких, перниоподобные симптомы, синдром Кавасаки, микротромбы, АНЦА	цепная реакция для выявления <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella</i> , тестирование на ВИЧ, вирус гепатита В и С, туберкулез, сифилис, COVID-19, визуализация крупных сосудов, биопсия ткани (кожи, почки), гистологическое исследование хирургического материала, если доступно
Грибы	Любой размер	Системные проявления, кожный нодулес, легочные проявления, микотические аневризмы, АНЦА	

Примечание. ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) – фермент, участвующий в расщеплении мультимеров фактора фон Виллибранда (диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры); ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

уровень ПРЗ-АНЦА / низкий МРО-АНЦА), повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов и/или отложение иммунных комплексов в гистологическом образце, другие аутоантитела (отличные от АНЦА), криоглобулины и положительная гемокультура. При АНЦА-СВ, помимо кожных и почечных проявлений, чаще имелись легочные и неврологические нарушения, а спленомегалия встречалась редко [46, 47, 49]. При ИЭ, несмотря на преимущественное наличие ПРЗ-АНЦА и частое развитие ГН, как правило, не выявляются заболевания верхних дыхательных путей и гранулемы при биопсии [50].

Врачи должны учитывать возможность наличия фоновой инфекции у пациента с подозрением на АНЦА-СВ (даже если их успокаивает положительный результат теста на АНЦА), особенно когда клиническое состояние и/или функция почек продолжают ухудшаться, несмотря на высокодозную иммуносупрессивную терапию. Крайне важно, чтобы эмпирическое лечение антибиотиками оставалось краеугольным камнем терапии у пациентов с ИЭ, положительных по АНЦА, в то время как в отношении иммуносупрессии рекомендуется выжидательный подход [46].

Другие инфекции, при которых отмечено образование АНЦА, – туберкулез, вирусные гепатиты В и С, инфекция, вызванная парвовирусом В19, вирусами Эпштейна–Барр, SARS-CoV-2, кандидозная и герпес-вирусная инфекции (реже) [51–53].

Часто инфекции при выявлении АНЦА могут соответствовать критериям АНЦА-СВ, при этом важно помнить, что критерии АНЦА-СВ ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. включают два необходимых условия: 1) доказательство наличия ВМС или ВСС и 2) исключение других заболеваний, имитирующих АНЦА-СВ (злокачественные новообразования, серьезные инфекции и прочие аутоиммунные заболевания).

Таким образом, для исключения имитации васкулита обязательными являются подробный анамнез, тщательное клиническое и лабораторное обследование, которые определяют алгоритм дифференциальной диагностики, выбор метода визуализации и необходимость биопсии. Часто для правильной диагностики имитатора васкулита требуется мультидисциплинарный подход.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Sep 2;7(1):64. doi: 10.1038/s41572-021-00298-7.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010 Jul;47(7):476–85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
- de Beaufort HWL, Trimarchi S, Korach A, et al. Aortic dissection in patients with Marfan syndrome based on the IRAD data. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Nov;6(6):633–641. doi: 10.21037/acs.2017.10.03.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar;175(1):8–26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552.
- Blinic A, Maver A, Rudolf G, et al. Clinical Exome Sequencing as a Novel Tool for Diagnosing Loeys–Dietz Syndrome Type 3. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Dec;50(6):816–21. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.08.003.
- MacCarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S, et al. Loeys–Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014 Aug;16(8):576–87. doi: 10.1038/gim.2014.11.
- Casey K, Zayed M, Greenberg JI, et al. Endovascular repair of bilateral iliac artery aneurysms in a patient with Loeys–Dietz syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2012 Jan;26(1):107. e5–10. doi: 10.1016/j.avsg.2011.06.005.
- Asta L, D'Angelo GA, Marinelli D, et al. Basis, New Diagnostic Approaches, and Updated Therapeutic Strategies of the Syndromic Aortic Diseases: Marfan, Loeys–Dietz, and Vascular Ehlers–Danlos Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Aug 20;20(16):6615. doi: 10.3390/ijerph20166615.
- Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:75–86. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4.
- Brosius SN, Vossough A, Fisher MJ, et al. Characteristics of Moyamoya Syndrome in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatr Neurol*. 2022 Sep;134:85–92. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.013.
- Lecleire-Collet A, Cohen SY, Vignal C, et al. Retinal ischaemia in type 1 neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jan;90(1):117. doi: 10.1136/bjo.2005.077701.
- Byers PH, Belmont J, Black J, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar;175(1):40–47. doi: 10.1002/ajmg.c.31553.
- Sklar LR, Messman A. An Atypical Case of Warfarin-Induced Skin Necrosis. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017 Oct 11;1(4):359–361.

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

- doi: 10.5811/cpcem.2017.3.33373.
14. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO et al. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg*. 2000 Mar;87(3):266-72. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01352.x.
 15. Kakagia DD, Papanas N, Karadimas E, et al. Warfarin-induced skin necrosis. *Ann Dermatol*. 2014 Feb;26(1):96-8. doi: 10.5021/ad.2014.26.1.96.
 16. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, et al. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Aug;61(2):325-32. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.039.
 17. Ivascu NS, Fitzgerald M, Ghadimi K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review for cardiac anesthesiologists and intensivists. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Feb;33(2):511-520. doi: 10.1053/j.jvca.2018.10.035. Epub 2018 Oct 26.
 18. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2001. P. 43-86.
 19. Cosmi B. Current management of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2015 Dec;8(6):837-49. doi: 10.1586/17474086.2015.1087845.
 20. Васильев СА, Горгидзе ЛА, Моисеева ТН и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор). *Атеротромбоз*. 2019; (1):99-114. [Vasil'ev SA, Gorgidze LA, Moiseeva TN, et al. Heparin-induced thrombocytopenia (review). *Aterotromboz*. 2019;(1):99-114. (In Russ.)].
 21. Di Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG, et al. Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs — a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Nov;24(11):1340-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03646.x.
 22. Gao Y, Jin H. Plasminogen activator inhibitor-1: a potential etiological role in livedoid vasculopathy. *Int Wound J*. 2020 Dec; 17(6):1902-1908. doi: 10.1111/iwj.13480.
 23. Vasudevan B, Neema S, Verma R. Livedoid vasculopathy: A review of pathogenesis and principles of management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 Sep-Oct;82(5): 478-88. doi: 10.4103/0378-6323.183635.
 24. Soulages A, Maisonneuve T, Auzou P, et al. Peripheral neuropathy and livedoid vasculopathy. *J Neurol*. 2022 Jul;269(7):3779-3788. doi: 10.1007/s00415-022-11007-z.
 25. Kelly RI, Wee E, Gan C. Re: Letter from the Editor: Management of cutaneous polyarteritis nodosa. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jul;89(1):e63-e64. doi: 10.1016/j.jaad.2023.03.011.
 26. Burg MR, Mitschang C, Goerge T, et al. Livedoid vasculopathy — A diagnostic and therapeutic challenge. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 3;9:1012178. doi: 10.3389/fmed.2022.1012178.
 27. Alavi A, Hafner J, Dutz JP, et al. Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec;69(6):1033-1042.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.019.
 28. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1704-1714. doi: 10.1056/NEJMra1505292.
 29. Gabel CK, Nguyen ED, Chakraborty T, et al. Assessment of outcomes of calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):1057-1064. doi: 10.1016/j.jaad.2020.10.067.
 30. Chinnappan J, Aguirre J, Marcus H, et al. Fatal Case of Systemic Calciphylaxis in the Gastrointestinal Tract: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023 Mar 24;15(3): e36641. doi: 10.7759/cureus.36641.
 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519020/>
 32. Lajoie C, Ghanemi A, Bourbeau K, et al. Multimodality approach to treat calciphylaxis in end-stage kidney disease patients. *Ren Fail*. 2023;45(2):2256413. doi: 10.1080/0886022X.2023.2256413. Epub 2023 Sep 19.
 33. Ozkok A. Cholesterol-embolization syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019 Jul 8;15:209-220. doi: 10.2147/VHRM.S175150.
 34. Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet*. 2010 May 8;375(9726): 1650-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62073-0. Epub 2010 Apr 8.
 35. Mulay SR, Anders HJ. Crystallopathies. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2465-76. doi: 10.1056/NEJMra1601611.
 36. Agrawal A, Ziccardi MR, Witzke C, et al. Cholesterol embolization syndrome: An under-recognized entity in cardiovascular interventions. *J Interv Cardiol*. 2018 Jun;31(3): 407-415. doi: 10.1111/joic.12483.
 37. Ghanem F, Vodnala D, Kalavakunta JK, et al. Cholesterol crystal embolization following plaque rupture: a systemic disease with unusual features. *J Biomed Res*. 2017 Jan 19; 31(2):82-94. doi: 10.7555/JBR.31.20160100.
 38. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018 Oct 11;132(15):1561-1567. doi: 10.1182/blood-2017-04-737445.
 39. Shinkawa Y, Hatachi S, Yagita M. Intravascular large B-cell lymphoma with a high titer of proteinase-3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody mimicking granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol*. 2019 Jan;29(1):195-197. doi: 10.1080/14397595.2016.1205798.
 40. Sugiyama A, Kobayashi M, Daizo A, et al. Diffuse Cerebral Vasoconstriction in a Intravascular Lymphoma Patient with a High Serum MPO-ANCA Level. *Intern Med*. 2017;56(13):1715-1718. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8051. Epub 2017 Jul 1.
 41. Krishnan P, Rajaraman K, Chowdhury SR, et al. Multiple fusiform distal aneurysms in an operated case of atrial myxoma: case report and review of literature. *Neurol India*. 2013 Mar-Apr;61(2):184-5. doi: 10.4103/0028-3886.111149.
 42. Moreno-Arico M, Ortiz-Santamaria V, Deudero Infante A, et al. A classic mimicker of systemic vasculitis. *Rheumatol Clin*. 2016 Mar-Apr;12(2):103-6. doi: 10.1016/j.reuma.2015.03.006.
 43. Jougasaki M, Takenoshita Y, Umebashi K, et al. Autocrine Regulation of Interleukin-6 via the Activation of STAT3 and Akt in Cardiac Myxoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 13;25(4):2232. doi: 10.3390/ijms25042232.
 44. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021): 882-93. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7. Epub 2015 Sep 1.
 45. Aslangul E. Antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in gram-positive and Bartonella-induced infective endocarditis: comment on the article by Mahr et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1407-8. doi: 10.1002/art.39046.
 46. Van Gool IC, Kers J, Bakker JA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2022 Oct;41(10):2949-2960. doi: 10.1007/s10067-022-06240-w.
 47. Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Pavlovic M, et al. Prolonged infections associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to proteinase 3 and myeloperoxidase: diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Rheumatol*. 2010 Aug;29(8):893-904. doi: 10.1007/s10067-010-1424-4.
 48. Houben E, Bax WA, van Dam B, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(40):e5096. doi: 10.1097/MD.0000000000005096.
 49. Chalkia A, Thomas K, Giannou P, et al. Hypocomplementemia is associated with more severe renal disease and worse renal outcomes in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Ren Fail*. 2020 Nov;42(1):845-852. doi: 10.1080/0886022X.2020.1803086.
 50. Cervi A, Kelly D, Alexopoulou I, et al. ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis in a patient with bacterial endocarditis: a challenging clinical dilemma. *Clin Nephrol Case Stud*. 2017 Apr 26;5:32-37. doi: 10.5414/CNCS109076.
 51. Hermann J, Demel U, Stünzner D, et al. Clinical interpretation of antineutrophil cytoplasmic antibodies: parvovirus B19 infection as a pitfall. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr;64(4): 641-3. doi: 10.1136/ard.2004.024877.
 52. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):198-209. doi: 10.1111/his.14134.
 53. Choi H, Park YB, Song J, et al. Unclassifiable repeated antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity in diseases other than ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol*. 2022 Oct;81(8):705-711. doi: 10.1007/s00393-021-00998-1. Epub 2021 Apr 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.04.2025/03.06.2025/05.06.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание № РК 122040400024-7 и международного научного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

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.

This article was prepared within the framework of a research project under state assignment №РК 122040400024-7 and the international scientific collaboration between V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov.

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.

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Исаева Б.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

Дильманова Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-9482-1878>

Марипхан Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-6358-075X>

Рекомендации ACR 2024 г. по скринингу, лечению и ведению пациентов с волчаночным нефритом

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Плетнев Е.А., Дацина А.В.

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

Представлены современные рекомендации Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) по скринингу, лечению и ведению пациентов с волчаночным нефритом (ВН) с комментариями российских экспертов. Обсуждаются показания для проведения нефробиопсии, новый подход к лечению различных классов ВН с использованием трехкомпонентной и двухкомпонентной иммуносупрессивной терапии, допустимые дозы и длительность применения глюкокортикоидов.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; диагностика; лечение; ведение пациентов; рекомендации American College of Rheumatology.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaaseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева Е.А., Соловьев С.К., Плетнев Е.А. Рекомендации ACR 2024 г. по скринингу, лечению и ведению пациентов с волчаночным нефритом. Современная ревматология. 2025;19(3):27–32. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-27-32

2024 ACR guidelines on screening, treatment, and management of patients with lupus nephritis Aseeva E.A., Soloviev S.K., Pletnev E.A., Dacina A.V. V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow 34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

This article presents the current guidelines of the American College of Rheumatology (ACR) on the screening, treatment, and management of patients with lupus nephritis (LN), accompanied by comments from Russian experts. The discussion includes indications for renal biopsy, a new approach to the treatment of various classes of LN using triple and dual immunosuppressive therapy, as well as recommended glucocorticoid dosages and treatment durations.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; diagnosis; treatment; patient management; American College of Rheumatology guidelines.

Contact: Elena Alexandrovna Aseeva; eaaseeva@mail.ru

For reference: Aseeva EA, Soloviev SK, Pletnev EA, Dacina AV. 2024 ACR guidelines on screening, treatment, and management of patients with lupus nephritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(3):27–32.

DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-27-32

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — системное ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Волчаночный нефрит (ВН) является самым частым (от 40 до 80%) тяжелым, жизнеугрожающим проявлением СКВ. Рецидивирующее течение и нередко быстрое прогрессирование, высокая иммунологическая активность, развитие терминальной почечной недостаточности и высокая летальность — чрезвычайно актуальная терапевтическая проблема и основание для выделения особого фенотипа СКВ — ВН [2–6]. Как правило, ВН возникает у пациентов с развернутой клинической картиной СКВ и высокой иммунологической активностью, хотя в некоторых случаях поражение почек может быть единственным проявлением заболевания — так называемая нефритическая маска СКВ [7]

Новые направления в диагностике и лечении ВН перед внедрением в реальную клиническую практику обсуждаются на ведущих международных конференциях. Не стала исключением и конференция ACR (American College of Rheumatology), которая состоялась в ноябре 2024 г. в Вашингтоне. По итогам конференции будут разработаны обновленные рекомендации по диагностике и терапии СКВ. Краткие рекомендации по ВН уже доступны на сайте ACR [8].

Ниже мы приводим адаптированный перевод рекомендаций ACR по ВН и комментарии отечественных экспертов.

- Целями лечения ВН являются сохранение функции почек, снижение заболеваемости и смертности от хронической болезни почек (ХБП) при минимизации токсичности, связанной с приемом лекарств.

- Пациенты с ВН должны находиться под наблюдением одновременно ревматолога и нефролога.

- Совместное принятие решений клиницистами и пациентами имеет важное значение, поскольку позволяет при-

нять во внимание мнение и предпочтения пациента и повысить комплаентность.

Скрининг

Настоятельно рекомендуется проводить скрининг на протеинурию не реже 1 раза в 6–12 мес у больных СКВ без поражения почек или при развитии внепочечных обострений.

Биопсия почек

При подозрении на ВН у больных СКВ должна быть незамедлительно выполнена биопсия почки (если нет противопоказаний).

У больных СКВ при протеинурии $>0,5$ г/г/сут¹ и/или нарушении функции почек, которое нельзя объяснить иными причинами, рекомендуется выполнить биопсию почки.

Больным СКВ с леченым ВН в стадии ремиссии, у которых есть подозрение на обострение ВН (протеинурия/гематурия и/или ухудшение функции почек), или пациентам, находящимся ≥ 6 мес на адекватной терапии, но с сохраняющейся значимой протеинурией, гематурией и/или сниженной функцией почек рекомендуется повторная биопсия почки.

Комментарии. Морфологическое исследование биоптата почки позволяет верифицировать диагноз, установить класс ВН (I–VI), провести дифференциальную диагностику с другими иммунокомплексными гломерулонефритами. Выбор терапии ВН во многом зависит от морфологической картины. Важными особенностями, помогающими морфологу отличать ВН от других иммунокомплексных гломерулонефритов, служат выявляемые при иммунофлюоресцентной микроскопии депозиты иммунных комплексов (ИК) одновременно мезангиальной, суб-эндотелиальной и субэпителиальной локализации, но в первую очередь — свечение в составе ИК не только IgG, но и IgA, IgM, C3, C1q — так называемый full house-паттерн иммунофлюоресценции. Поэтому показано одновременное проведение световой и иммунофлюоресцентной микроскопии. Морфологическое исследование при СКВ позволяет выявить также тубулоинтерстициальное повреждение, сосудистые поражения, включая тромботическую микроангиопатию и почечный васкулит, а также волчаночную подоцитопатию [9].

Лечение активного ВН (III/IV или V класса)

При подозрении на ВН следует незамедлительно назначить лечение глюкокортикоидами (ГК) для подавления острого воспаления в ожидании результатов гистологического исследования биоптата почки.

У пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) дозу препаратов для лечения ВН следует корректировать в начале терапии и в динамике.

Дополнительное лечение системными антикоагулянтами у пациентов с ВН и значительными факторами риска тромбоза (например, низкий уровень сывороточного альбумина на фоне высокой протеинурии) следует обсудить с нефрологом.

Пациенты с активным вновь выявленным ВН/обострением ВН III/IV или V класса

Настоятельно рекомендуется начать и продолжать терапию гидроксихлорохином (ГКХ) для коррекции и профи-

лактики клинических проявлений СКВ, если нет противопоказаний.

При любой степени протеинурии, в том числе $<0,5$ г/г/сут, рекомендуется дополнительно использовать ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Условно рекомендуется пульс терапия 6-метилпреднизолоном (6-МП) в дозе 250–1000 мг/сут в течение 3 дней, затем пероральный прием ГК $\leq 0,5$ мг/кг/сут в пересчете на преднизолон (максимальная доза — 40 мг/сут) с уменьшением до целевой дозы ≤ 5 мг/сут к 6-му месяцу.

При достижении/сохранении полного почечного ответа после лечения любым методом иммуносупрессивной терапии (трехкомпонентной или двухкомпонентной) условно рекомендуется общая продолжительность лечения не менее 3–5 лет.

Комментарии. С нашей точки зрения, важными рекомендациями являются ограничение максимальной дозы пероральных ГК до 40 мг/сут, использование 6-МП, а не преднизолона в виде пульс-терапии и минимизация дозы ГК к 6-му месяцу лечения до 5 мг/сут. Это значительно снизит скорость нарастания необратимых повреждений органов у пациентов с СКВ и ВН. Предлагаемая схема приема ГК представлена в таблице [10].

Схема приема ГК Glucocorticoid regimen

Неделя	Доза
0–2	0,5–0,6 мг/кг/сут (максимально — 40 мг)
3–4	0,3–0,4 мг/кг/сут
5–6	15 мг/сут
7–8	10 мг/сут
9–10	7,5 мг/сут
11–12	5 мг/сут
13–14	2,5 мг/сут
15–16	2,5 мг/сут
17–18	2,5 мг/сут
19–20	2,5 мг/сут
21–24	2,5 мг/сут
>25	<2,5 мг/сут

Не менее важным представляется назначение всем пациентам с ВН, независимо от уровня протеинурии, ГКХ и ингибиторов РААС. Нередко встречается мнение, что, поскольку у пациента имеется ВН, а не поражение кожи при СКВ, нет необходимости в применении ГКХ. И если у пациента нормальное давление, тогда зачем назначать ингибиторы РААС?

Лечение пациента с ВН должно быть длительным (3–5 лет), поэтому и врачи, и пациенты должны набраться терпения, при этом пациентам нужно объяснять причины столь продолжительной терапии, чтобы они не отменяли цитостатические иммунодепрессанты раньше времени и не спровоцировали обострение заболевания.

¹Отношение протеинурии к уровню креатинина в суточной моче.

Пациенты с активным вновь выявленным ВН/обострением ВН III/IV класса в сочетании с ВН V класса или без него

Условно рекомендуется **трехкомпонентная** иммуносупрессивная терапия, в том числе пульс-терапия 6-МП в дозе 250–1000 мг/сут в течение 1–3 дней с последующим пероральным приемом ГК $\leq 0,5$ мг/кг/сут (максимальная доза — 40 мг/сут) в сочетании с:

- а) аналогами микофеноловой кислоты (МФКА) + белимаб (БЛМ);
- б) МФКА + ингибиторы кальциневрина (ИКН);
- в) протоколом Euro lupus [11] — низкие дозы циклофосфана (ЦФ) + БЛМ с заменой ЦФ на МФКА после завершения курса ЦФ.

Условно рекомендуется режим, основанный на использовании МФКА, вместо режима, основанного на применении ЦФ.

При протеинурии ≥ 3 г/г условно рекомендуется **трехкомпонентная** иммуносупрессивная терапия, включающая МФКА и ИКН.

При внепочечных проявлениях условно рекомендуется **трехкомпонентная** иммуносупрессивная терапия, включающая БЛМ.

При использовании курса терапии ЦФ условно рекомендуется применять протокол Euro lupus в низких дозах вместо ежемесячного внутривенного (в/в) введения высоких доз (1000 мг); также настоятельно рекомендуется использовать протокол Euro lupus в низких дозах вместо ежедневного перорального приема ЦФ.

Комментарии. ГК назначаются только для подавления острого воспаления, а основное лечение ВН проводится иммунодепрессантами. В реальной клинической практике нередко наблюдается ситуация, когда пациенту с дебютом активного ВН проводят терапию только преднизолоном 60 мг/сут, разово выполняют в/в введение преднизолона до 100 мг, не задумываясь о необходимости применения ЦФ, микофенолата мофетила (ММФ), азатиоприна (АЗА) или ИКН, которые в данном случае жизненно необходимы в качестве основных лечебных средств и раннее назначение которых помогает снизить дозу пероральных ГК.

Предложенная трехкомпонентная и двухкомпонентная терапия немного необычна для сложившегося понимания лечения пациентов с СКВ. Мы ранее упоминали комбинированную терапию, включающую ГКХ, ГК и цитостатические иммунодепрессанты. В данном контексте рекомендаций ГКХ рассматривается как отдельный компонент лечения, а тройная и двойная иммуносупрессия включает ГК в сочетании с цитостатическими иммунодепрессантами и/или генно-инженерными биологическими препаратами.

Безусловно, предлагаются очень интересные комбинации трехкомпонентной терапии. Поскольку ревматологи редко используют ИКН в лечении СКВ, необходимо накопление соответствующего опыта назначения их как в двухкомпонентной, так и в трехкомпонентной терапии.

Красной нитью в рекомендациях проходит мысль о том, что следует обсудить лечение с пациентом и получить его одобрение, при этом очень важным является использование более низких доз ГК и ЦФ. Некомплаентность нередко связана с боязнью высоких доз этих препаратов и длительной терапией.

Пациенты с активным вновь выявленным ВН/обострением ВН III/IV класса в сочетании с ВН V класса или без него

У пациентов, достигших на фоне **трехкомпонентной** иммуносупрессивной терапии полного почечного ответа, условно рекомендуется продолжать тот же режим иммуносупрессии.

У пациентов, достигших на фоне **трехкомпонентной** иммуносупрессивной терапии частичного почечного ответа, условно рекомендуется индивидуализировать лечение в зависимости от совокупности клинических факторов.

У пациентов, достигших на фоне **двухкомпонентной** иммуносупрессивной терапии (ГК + ЦФ или МФКА) полного почечного ответа, условно рекомендуется продолжить терапию МФКА (вместо АЗА).

У пациентов, достигших на фоне **двухкомпонентной** иммуносупрессивной терапии (ГК + ЦФ или МФКА) частичного почечного ответа, условно рекомендуется усилить терапию до трехкомпонентного иммуносупрессивного режима.

Комментарии. Согласно последним рекомендациям, целью терапии ВН является снижение протеинурии на $\geq 25\%$ при стабильной СКФ ($\pm 10\%$ по сравнению с исходным значением) в первые 3 мес после начала лечения, на $\geq 50\%$ через 6 мес и достижение суточной протеинурии $< 0,5$ – $0,7$ г/г/сут через 12 мес (при стабильной СКФ) [12].

Пациенты с активным вновь выявленным ВН/обострением «чистого» V класса ВН

При протеинурии ≥ 1 г/г/сут условно рекомендуется использовать **трехкомпонентную** иммуносупрессивную схему, включая пульс-терапию 6-МП по 250–1000 мг/сут в течение 1–3 дней с последующим пероральным приемом ГК $\leq 0,5$ мг/кг/сут (максимальная доза — 40 мг/сут) в сочетании с МФКА + ИКН.

При протеинурии < 1 г/г/сут условно рекомендуется лечение ГК и/или иммунодепрессантами (МФКА, или ИКН, или АЗА).

Комментарии. ВН V класса, или мембранозный ВН, чаще всего протекает с протеинурией нефротического уровня, гематурией. Этот класс ВН отличен от других, поэтому и лечение его может отличаться.

Пациенты с неадекватным ответом на терапию или рефрактерным ВН

В качестве первого важного шага у пациентов с неадекватным ответом на терапию или при рефрактерном ВН следует оценить дозу препаратов и приверженность лечению, поскольку недостаточное лечение является важной причиной отсутствия ответа.

У пациентов с любым классом ВН с неадекватной реакцией почек (т. е. когда не достигнут хотя бы частичный почечный ответ в течение 6–12 мес) условно рекомендуется усилить лечение.

- При начальной **двухкомпонентной** терапии рекомендуется переход к **трехкомпонентной** терапии.

- При начальной **трехкомпонентной** терапии рекомендуется назначить альтернативную **трехкомпонентную** терапию или рассмотреть возможность добавления анти-В-клеточных препаратов (ритуксимаб, обинутузумаб) в качестве второго иммуносупрессивного средства.

У пациентов с любым классом ВН с рефрактерным заболеванием (т. е. не прошедших два стандартных курса терапии) условно рекомендуется переход на более интенсивный режим лечения, включая добавление анти-В-клеточной терапии, или назначение комбинированной терапии тремя иммунодепрессантами (МФКА, БЛМ и ИКН), или направление на лечение в клинику для проведения экспериментальной терапии.

Комментарии. Анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб и обинтузумаб [13]) высокоэффективна при любых формах ВН. Поэтому крайне жаль, что в рекомендациях ей отводится место только в лечении рефрактерных форм ВН. Возможно, использование этой терапии в дебюте заболевания позволило бы избежать в дальнейшем применения высоких доз ГК и двух цитостатических препаратов.

Пациенты с другими заболеваниями почек, развившимися на фоне СКВ, которые не поддаются лечению или невосприимчивы к нему

У больных СКВ следует тщательно исключить альтернативные причины нарушения функции почек, в том числе невоспалительные, такие как гипертоническая, диабетическая и медикаментозная нефропатия.

Дополнительное лечение

Помимо соответствующей иммуносупрессивной терапии, следует использовать дополнительные неиммунологические методы, позволяющие улучшить общее состояние почек. Необходимо учитывать состояние сердечно-сосудистой системы, костей, риск инфицирования и репродуктивные аспекты.

У детей с СКВ и ВН доза ГК должна соответствовать педиатрическим рекомендациям. Снижение кумулятивной дозы ГК у детей критически важно, учитывая ранний возраст начала СКВ и сопутствующие заболевания.

У детей с СКВ и ВН нужно принимать во внимание задержку наступления полового созревания и снижение скорости роста, которые могут быть связаны с активностью заболевания и лечением ГК. При необходимости нужно направить пациента к детскому эндокринологу.

У детей с СКВ важен структурированный целенаправленный переход от педиатрической к взрослой ревматологической помощи, чтобы избежать неблагоприятных исходов в этот уязвимый период.

У пожилых пациентов с ВН следует регулярно оценивать вид и дозу лекарств, учитывая риск полипрагмазии и возрастного снижения СКФ в этой популяции.

Мониторинг

У пациентов с ВН, у которых не достигнут полный почечный ответ, настоятельно рекомендуется проводить количественную оценку протеинурии по крайней мере каждые 3 мес.

У пациентов с ВН, у которых сохраняется полный почечный ответ, настоятельно рекомендуется проводить количественную оценку протеинурии каждые 3–6 мес.

У пациентов с ВН следует проверять уровень комплемента в сыворотке крови и концентрацию антител к двуспиральной ДНК при каждом посещении клиники, но не чаще 1 раза в месяц.

Комментарии. Безусловно, у всех пациентов с СКВ и ВН необходимо проводить тщательный мониторинг для своевре-

менного выявления обострения заболевания. Возможно, иммунологическое обследование надо осуществлять не чаще 1 раза в 2–3 мес, исходя из региональных возможностей лабораторий.

Заместительная почечная терапия

Решение вопроса о начале и типе диализа, а также сроков трансплантации почки требует тесного сотрудничества с нефрологами.

Пациентам с ВН и терминальной стадией ХБП настоятельно рекомендуется трансплантация почки вместо диализа. Больным ВН с прогрессирующей потерей функции почек, приближающимся к терминальной стадии ХБП (СКФ — 15 мл/мин/1,73 м²), условно рекомендуется проведение трансплантации почки, а не диализа.

У пациентов с ХБП терминальной стадии условно рекомендуется проведение трансплантации почки, не дожидаясь полной клинической или серологической ремиссии, при условии отсутствия поражения других жизненно важных органов. Пациентам с ВН, находящимся на текущем диализе, или после трансплантации почки настоятельно рекомендуется регулярное наблюдение у ревматолога.

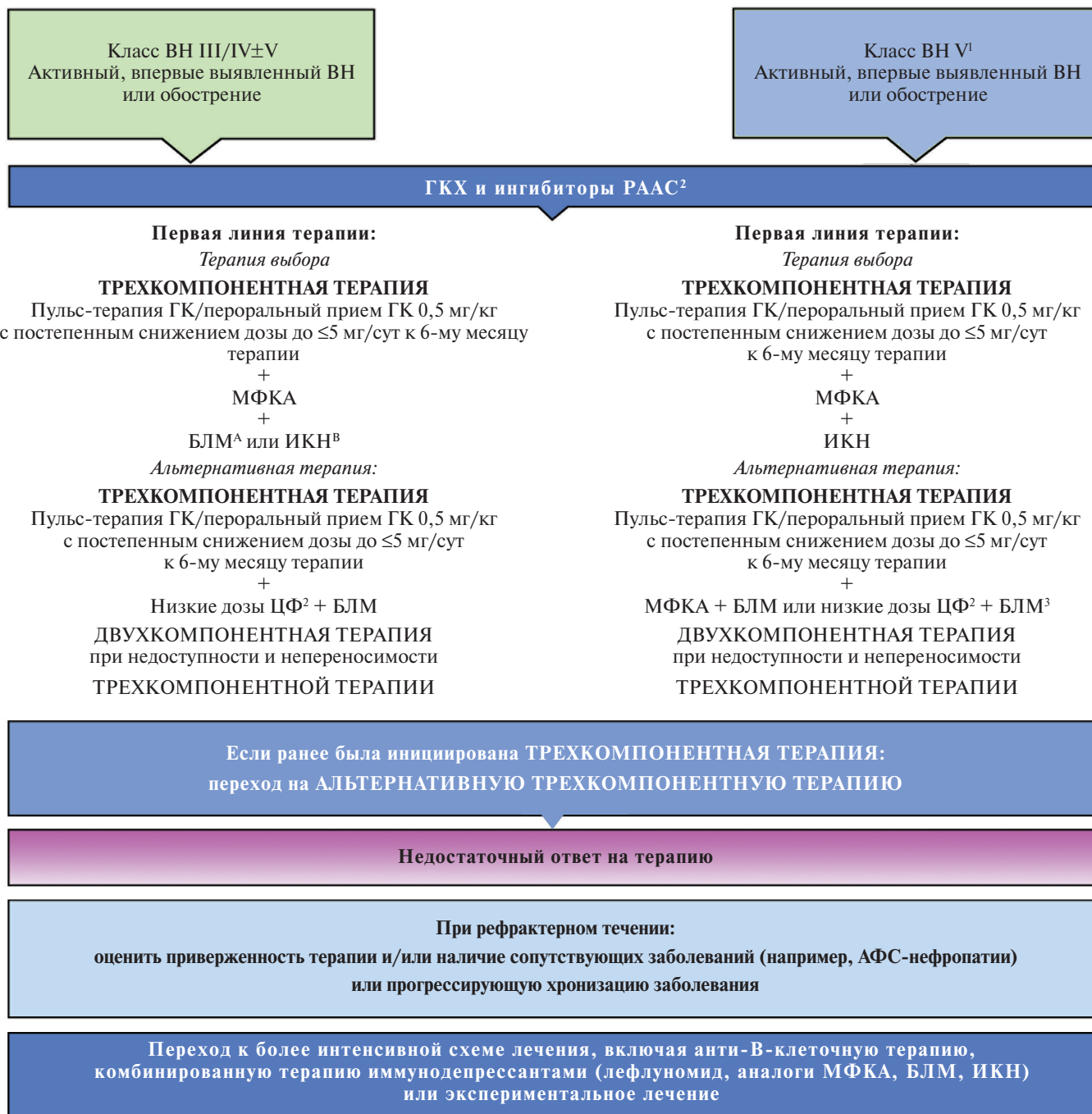
Комментарии. Безусловно, это важная рекомендация, но насколько она выполнима в условиях Российской Федерации, сказать сложно. В любом случае, если есть выбор, лучше прибегнуть к трансплантации почки.

Клинические рекомендации ACR 2024 г. в виде схемы представлены на рисунке.

Таким образом, в рекомендации ACR по лечению ВН 2024 г. внесены следующие существенные аспекты:

- подчеркивается важность своевременной биопсии почки;
- наиболее желательной считается трехкомпонентная терапия ВН, предпочтение отдается схемам с МФКА, а не с ЦФ;
- для минимизации токсичности лечения предлагается использовать ГК в более низких дозах (достижение целевой дозы преднизолона ≤ 5 мг/сут в течение 6 мес), общая продолжительность терапии для пациентов, у которых наблюдается полный почечный ответ, составляет 3–5 лет;
- решающее значение придается обсуждению терапии с пациентами, поскольку на ее выбор влияет множество факторов. Не указан конкретный препарат ИКН, так как сравнительные исследования эффективности и безопасности препаратов этой группы отсутствуют, а выбор может определяться их доступностью;
- поощряется совместное принятие решений врачом и пациентом, включая обсуждение вариантов терапии, необходимости приема лекарств и тщательного мониторинга для достижения общих целей — сохранения функции почек и общего состояния здоровья, а также оптимального качества жизни.

Несомненно, рекомендации по скринингу, лечению и ведению ВН ACR 2024 г. требуют обсуждения и адаптации к реальной клинической практике Российской Федерации.



¹При протеинурии >1 г. Если протеинурия <1 г — терапия ГК и/или иммуносупрессантами.

²У пациентов с ВН и выраженными факторами риска тромбоза (например, при низком уровне сывороточного альбумина в сочетании с тяжелой протеинурией) после консультации нефролога рекомендуется рассмотреть добавление к терапии системных антикоагулянтов.

³Перейти на МФКА после завершения цикла терапии низкими дозами ЦФ.

^АРекомендовано при выраженных внепочечных проявлениях.

^ВРекомендовано при протеинурии ≥3 г.

АФС-нефropатия — нефropатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом.

Цель — полный почечный ответ на терапию: а) уменьшение протеинурии до ≤0,5 г за 6–12 мес терапии; б) стабилизация или улучшение функции почек (±20% по сравнению с исходным уровнем). Продолжительность терапии — как минимум 3–5 лет после достижения полного ответа.

МФКА — аналоги микофеноловой кислоты, включая ММФ.

Пулс-терапия ГК/пероральные ГК: в/в введение 250–1000 мг/сут 6–МП в течение 1–3 сут с переходом в дальнейшем на пероральный прием ГК ≤0,5 мг/кг/сут (максимальная доза — 40 мг/сут) с последующим снижением дозы. Низкие дозы ЦФ: в/в введение 500 мг 1 раз в 2 нед. Двойная терапия: пулс-терапия ГК/пероральный прием ГК в сочетании с иммунодепрессантом, чаще МФКА, или низкие дозы ЦФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Современная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397–412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397–412. (In Russ.)].
2. Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, et al. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6): 873–80. doi: 10.1002/acr.20116.
3. Ward MM. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996–2004. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):63–7. doi: 10.3899/jrheum.080625.
4. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: A pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020 Aug; 29(9):1011–1020. doi: 10.1177/0961203320932219. Epub 2020 Jun 22.
5. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the stand-ardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(8):2154–60. doi: 10.1002/art.38006.
6. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2550–7. doi: 10.1002/art.21955.
7. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2020 Feb 18;7(1): e000389. doi: 10.1136/lupus-2020-000389. eCollection 2020.
8. American College of rheumatology. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. <https://rheumatology.org/lupus-guideline/>
9. 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.)].
10. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024 Jan;105(1S):S1–S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002.
11. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):2121–31. doi: 10.1002/art.10461.
12. Асеева ЕА, Соловьев СК, Козловская НЛ и др. Волчаночный нефрит: современные представления о терапии. (Часть II). Научно-практическая ревматология. 2024;62(4):377–384. [Aseeva EA, Solov'ev SK, Kozlovskaya NL, et al. Lupus nephritis. Part II, modern ideas about therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2024;62(4):377–384 (In Russ.)].
13. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al; REGENCY Trial Investigators. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2025 Apr 17;392(15): 1471–1483. doi: 10.1056/NEJMoa2410965. Epub 2025 Feb 7.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.03.2025/29.04.2025/30.04.2025

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.

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Плетнев Е.А. <https://orcid.org/0009-0005-1269-5799>

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Особенности инициации таргетной терапии по рекомендациям EULAR у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями суставов и злокачественными новообразованиями в анамнезе

Трофимов Е.А., Мазуров В.И., Лила А.М., Самигуллина Р.Р., Махортова С.А., Трофимова А.С.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Потенциальная связь между таргетной терапией и злокачественными новообразованиями (ЗНО) у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и перенесенными ранее ЗНО часто вызывает вопросы в повседневной ревматологической практике.

В 2024 г. рабочая группа EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) сформулировала пять основополагающих принципов и семь гипотез в отношении инициации таргетной терапии у пациентов с активным артритом и ЗНО в стадии ремиссии, а также одну гипотезу для пациентов с активным артритом, у которых ремиссия онкологического заболевания не была достигнута.

Основные вопросы включали: а) необходимость оценки индивидуального риска рецидива онкологического заболевания в зависимости от особенностей пациента, ЗНО и основного заболевания; б) важность взаимодействия со специалистами по лечению онкологических заболеваний и определения тактики терапии на основе совместного решения пациента и ревматолога; в) необходимость безотлагательного начала соответствующей таргетной терапии артрита у пациентов с ремиссией онкологического заболевания; г) предложение применять ингибиторы Янус-киназ и абатацепт с осторожностью и только в отсутствие альтернативных опций, поскольку нет данных об их использовании в связи с предыдущими ЗНО.

В рамках настоящих рекомендаций были разработаны пункты, требующие особого внимания при назначении таргетной терапии пациентам с активным артритом и ЗНО.

Ключевые слова: злокачественные новообразования; таргетная терапия; генно-инженерная биологическая терапия; иммуновоспалительные заболевания суставов.

Контакты: Светлана Александровна Махортова; mahortova.sweta@yandex.ru

Для ссылки: Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Лила АМ, Самигуллина РР, Махортова СА, Трофимова АС. Особенности инициации таргетной терапии по рекомендациям EULAR у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями суставов и злокачественными новообразованиями в анамнезе. Современная ревматология. 2025;19(3):33–39. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-33-39

Initiating targeted therapy according to EULAR recommendations in patients with inflammatory joint diseases and a history of malignancy

Trofimov E.A., Mazurov V.I., Lila A.M., Samigullina R.R., Makhortova S.A., Trofimova A.S.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg 41, Kirochnaya Street, Saint-Petersburg 191015, Russia

The potential link between targeted therapies and malignancies (MN) in patients with inflammatory joint diseases and a history of MNs remains a frequent concern in routine rheumatological practice.

In 2024, the EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) task force formulated five overarching principles and seven hypotheses regarding the initiation of targeted therapy in patients with active arthritis and MN in remission, as well as one hypothesis for patients with active arthritis who have not achieved remission of the oncological disease.

Key considerations included: a) the necessity of assessing the individual risk of cancer recurrence based on patient-specific factors, the type of MN, and the underlying disease; b) the importance of close cooperation with oncology specialists and determining the therapeutic strategy through shared decision-making between the patient and rheumatologist; c) the need for the timely initiation of appropriate targeted arthritis therapy in patients with cancer remission; d) a recommendation to use Janus kinase inhibitors and abatacept cautiously and only when no alternatives are available, due to the lack of data on their use in patients with prior MN.

These guidelines identify specific points that require particular attention when prescribing targeted therapy to patients with active arthritis and a history of MN.

Keywords: malignancy; targeted therapy; biologic therapy; immune-mediated inflammatory joint diseases.

Contact: Svetlana Aleksandrovna Makhortova; mahortova.sweta@yandex.ru

For reference: Trofimov EA, Mazurov VI, Lila AM, Samigullina RR, Makhortova SA, Trofimova AS. Initiating targeted therapy according to EULAR recommendations in patients with inflammatory joint diseases and a history of malignancy. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):33–39. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-33-39

Введение

С момента создания первого ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО α) существенно увеличилась доступность и расширилось использование генно-инженерных биологических (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) при иммуновоспалительных заболеваниях суставов (ИВЗС) [1]. Термин «иммуновоспалительные заболевания суставов» включает в себя такие нозологии, как ревматоидный артрит (РА), спондилоартрит (СпА) и псориатический артрит (ПсА).

Известно, что воспалительные артриты ассоциированы с повышенным риском развития лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). Наряду с этим выявлена связь ИВЗС с увеличением вероятности возникновения отдельных злокачественных новообразований (ЗНО). Эта связь может быть обусловлена как прямым влиянием воспалительных или аутоиммунных процессов, так и косвенными факторами, включая сопутствующую патологию и общие факторы риска, в частности курение [2]. Например, такие препараты, как метотрексат и азатиоприн, могут повышать риск в первую очередь неметастатического рака кожи [3].

Согласно недавнему исследованию, пациентам с РА и ЗНО в анамнезе реже назначают таргетную терапию из-за опасений рецидива опухоли. Это предубеждение особенно заметно в отношении иФНО α . В результате такие пациенты могут получать менее эффективное лечение из-за избыточной осторожности врачей [4]. Вместе с тем связь между таргетной терапией и ЗНО изучена недостаточно и требует дальнейших исследований с учетом роли цитокинов, лимфоцитов и других звеньев иммунной системы в патогенезе онкологических заболеваний [5].

Методы

Рабочей группой EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) были рассмотрены статьи, опубликованные с января 2010 г. по 15 июля 2022 г. Обобщенные данные, были представлены в обзоре в виде таблиц с результатами и оценкой риска предвзятости [6]. Авторы обзора ознакомили рабочую группу с данными об иммунопатогенезе и заболеваемости ЗНО у пациентов, получавших ГИБП/тсБПВП и не имевших ЗНО в анамнезе, и о применении ГИБП/тсБПВП у пациентов с обострением ранее существовавшего аутоиммунного заболевания.

В анализ были включены все ГИБП/тсБПВП, одобренные Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA):

- ингибиторы Янус-киназ (иЯК) упадацитиниб, тофацитиниб, барицитиниб, филготиниб;
- моноклональные антитела к ФНО α адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб и цертолизумаба пэгол;
- ингибитор рецептора ФНО α этанерцепт;
- моноклональное анти-CD20-антитело ритуксимаб;
- моноклональные антитела к рецептору интерлейкина (ИЛ) 6 тоцилизумаб и сарилумаб;

- моноклональные антитела, специфичные для ИЛ17A, секукинумаб и иксекизумаб;
- моноклональное антитело к ИЛ17A/F бимекизумаб;
- моноклональное антитело к ИЛ12/23 (p40) устекинумаб;
- моноклональные антитела к ИЛ23 (p19) гуселькумаб и ризанкизумаб;
- ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт;
- антагонист рецепторов ИЛ1 анакинра.

Результаты

Рабочая группа использовала основополагающие принципы для получения информации об общем лечении ЗНО при ИВЗС. Следующие принципы относятся к фундаментальным понятиям, не требующим специфических уровней доказательности.

А. Гипотезы основаны на рекомендациях EULAR по лечению ИВЗС. Уровень доказательности (УД) не определен; уровень согласия (УС) – 9,6 (0,7).

Эта инициатива EULAR посвящена особенностям лечения ИВЗС у пациентов со ЗНО в анамнезе. Все существующие гипотезы соответствуют рекомендациям EULAR по лечению РА, СпА и ПсА. Например, рекомендации EULAR по РА применимы также к пациентам с РА и ЗНО в анамнезе.

В. Новое или рецидив предыдущего ЗНО может развиваться у пациентов с ИВЗС, имевших ЗНО в анамнезе. УД не определен; УС – 9,9 (0,2).

В этой гипотезе, как и в большинстве публикаций по данной теме, рабочая группа предложила не проводить различия между заболеваемостью новым ЗНО, гистологически отличным от предыдущего, и рецидивирующим ЗНО. Все основополагающие принципы и гипотезы, за исключением гипотезы 8, касаются пациентов, успешно прошедших лечение ЗНО, и при обсуждении противоречивых результатов терапии их состояние считалось ремиссией.

С. Индивидуальный риск рецидива ЗНО необходимо оценивать с учетом особенностей пациента, ЗНО и основного ИВЗС. УД – не определен; УС – 9,8 (0,6).

Особенности пациента имеют решающее значение для определения риска рецидива и включают сопутствующие заболевания, образ жизни и оценку пациентом активности заболевания и целей лечения ИВЗС (см. рисунок). Также важно принимать во внимание характеристики ЗНО (тип, гистологическую картину, стадию, противоопухолевое лечение и любые предыдущие рецидивы). В систематическом обзоре представлены недостаточные данные о риске рецидива ЗНО у пациентов с определенными типами/подгруппами опухоли, такими как меланома, результаты метаанализа также демонстрируют ограниченные сведения о продолжительности наблюдения после инициации терапии у пациентов со ЗНО и ИВЗС. Необходимо учитывать тип ИВЗС, включая предыдущее лечение, оценку врачом активности, тяжести и прогноза заболевания (риск повреждения, damage risk), а также доступные терапевтические опции (кроме таргетной терапии).

Д. Ревматолог отвечает за лечение пациентов с ИВЗС и ЗНО в анамнезе. УД – не определен; УС – 9,7 (0,7).

Рабочая группа подчеркнула ключевую роль ревматолога. В его обязанности входят знание ИВЗС и противоревматических препаратов, оценка активности заболевания, а также взаимодействие с пациентом, врачами смежных специальностей и онкологом, отвечающим за лечение ЗНО.

Е. Лечение пациентов с ИВЗС и ЗНО в анамнезе должно быть оптимальным и основываться на совместном решении пациента и ревматолога. УД не определен; УС – 9,7 (0,8).

Рабочая группа указала на важность улучшения исходов терапии, что предполагает минимизацию риска рецидива ЗНО, повышение качества жизни пациента, эффективный контроль активности заболевания и сопутствующей патологии, предотвращение повреждений и оптимизацию лекарственной терапии.

Кроме того, по мнению рабочей группы, крайне важно содействовать совместному принятию решений врачом и пациентом (см. рисунок). Это гарантирует, что ревматолог и онколог четко информируют пациента о прогнозе ИВЗС и потенциальном риске возникновения новых форм ЗНО. Необходимо учитывать мнение пациента и его восприятие баланса между потенциальными преимуществами таргетной терапии и риском возникновения нового ЗНО.

Персонализированные гипотезы

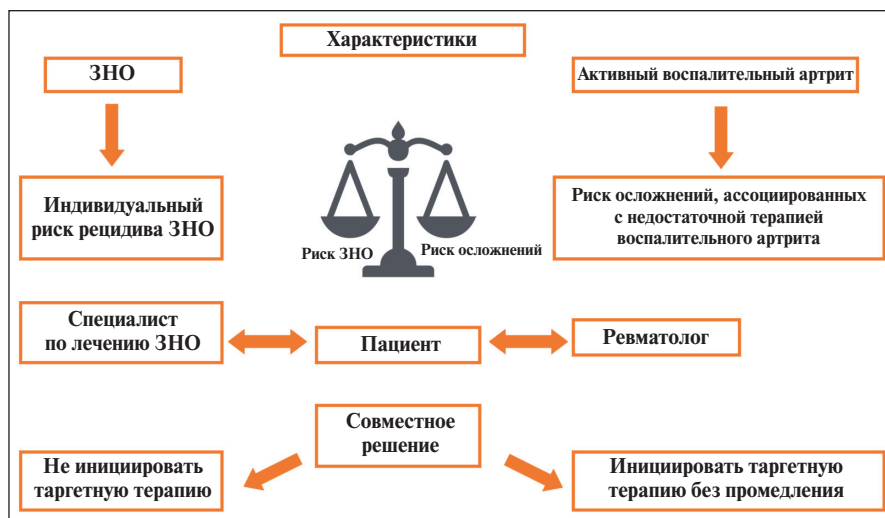
Рабочая группа предлагает восемь персонализированных гипотез.

1. Эффективное лечение ИВЗС у пациентов со ЗНО в анамнезе важно для снижения потенциального сопутствующего риска развития ЗНО. УД – 5; УС – 8,9 (2,1).

Аутоиммунные заболевания представляют собой особый фактор риска развития ЗНО при отсутствии терапии или ее недостаточности на фоне отягощенного анамнеза ЗНО. Это особенно хорошо продемонстрировано в случае ЛПЗ у пациентов с РА, у которых риск возрастает при высокой активности РА. Связь риска возникновения ЛПЗ с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) не установлена [7]. Особо подчеркнуто, что эффективное лечение ИВЗС может способствовать снижению риска развития ЗНО *de novo* или его рецидива.

2. Риск осложнений, вызванных недостаточным контролем активности заболевания, следует сопоставлять с потенциальным риском рецидива ЗНО, связанного с противоревматической терапией. УД – 5; УС – 9,8 (0,5).

Рабочая группа отметила серьезность признания многофакторного риска развития ЗНО, обусловленного не только хроническим воспалением и аутоиммунитетом, но и недостаточностью терапии ИВЗС. Кроме того, персистирующее воспаление ассоциировано с широкой коморбидностью, в частности с повышенным риском смертности вследствие сердечно-сосудистых осложнений, риском инфекций, а также с состояниями, связанными с длительным приемом глюко-



Начало таргетной терапии у пациента с активным ИВЗС и ЗНО в стадии ремиссии после успешного лечения

Initiation of targeted therapy in patients with active arthritis and malignancies in remission after successful treatment

кортикоидов (ГК) и нестероидных противовоспалительных препаратов. Следовательно, риск развития ЗНО, обусловленный лечением, должен быть сопоставлен с риском недостаточного лечения хронического воспаления [8].

3. Ревматологу следует сотрудничать с другими специалистами, занимающимися лечением онкологических заболеваний, для совместного ведения пациентов с ИВЗС и ЗНО в анамнезе. УД – 5; УС – 9,5 (1,1).

Эксперты подчеркнули значимость мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов-онкологов. Ревматолог должен проинформировать онколога об особенностях течения ИВЗС и потенциальном риске осложнений в случае его недостаточного лечения, а также о доступных методах терапии. Термин «совместное ведение» также подчеркивает роль онколога, который более профессионально оценивает риск развития ЗНО *de novo* или его рецидива в соответствии с прогностическими факторами, специфичными для данного варианта [9].

4. Пациентам со ЗНО в стадии ремиссии можно незамедлительно назначить соответствующее таргетное противоревматическое лечение. УД – 4; УС – 9,4 (0,9).

Эксперты EULAR убеждены в том, что ЗНО в стадии ремиссии не должно стать препятствием для начала таргетной терапии, если она показана при активной стадии ИВЗС (см. рисунок). При назначении противоревматической терапии менее чем через 5 лет после установления диагноза ЗНО не наблюдалось существенной разницы в отношении риска возникновения нового ЗНО у пациентов, получающих таргетные препараты и БПВП [10–13].

5. У пациентов со ЗНО в анамнезе и JAK и абатацепт можно применять с осторожностью и только при отсутствии терапевтических альтернатив. УД – 5; УС – 8,9 (1,1).

Рабочая группа подчеркнула необходимость проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении и JAK и абатацепта у пациентов со ЗНО в анамнезе, поскольку недостаточно данных о безопасности их использования у этой категории больных. Кроме того, в исследовании S.R. Ytterberg и соавт. [14], которые сравнивали распростра-

ненность сердечно-сосудистых осложнений и ЗНО на фоне терапии тофацитинибом и иФНОα у пациентов с РА без ЗНО в анамнезе, сообщалось о значительном росте онкологической заболеваемости. Согласно рекомендациям ЕМА, следует использовать иЯК только после оценки факторов риска (возраст ≥65 лет и старше, повышенный риск развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, курение, а также повышенный риск возникновения ЗНО) и при отсутствии альтернативных методов лечения. В крупном клиническом исследовании Н. Рэн соавт. [9] проанализировали долгосрочные исходы терапии упадацитинибом и его безопасность у пациентов с ИВЗС. В каждой группе наблюдались случаи ЗНО (за исключением немеланомного рака кожи) — 0,3–1,4 на 100 пациенто-лет, что является сопоставимым показателем для разных заболеваний и для упадацитиниба относительно препаратов сравнения (метотрексат, адалимумаб). Результаты данного исследования показывают, что упадацитиниб имеет удовлетворительную переносимость, а наблюдаемые различия в профилях безопасности, вероятно, обусловлены различиями в характеристиках пациентов с разными ИВЗС.

Решение рабочей группы в отношении абатацепта было принято с учетом выводов, представленных в систематическом обзоре. В пяти из семи обсервационных исследований сообщалось о росте заболеваемости ЗНО при использовании абатацепта по сравнению с другими целевыми препаратами у пациентов с РА без ЗНО в анамнезе. Эти исследования показали увеличение заболеваемости ЗНО у пациентов, получавших абатацепт в течение 2–5 лет, по сравнению с другими ГИБП [15–19]. В двух исследованиях не отмечено различия между развитием ЗНО у пациентов, получавших абатацепт и другие ГИБП, по сравнению с общей группой пациентов без ЗНО в анамнезе [20, 21]. Таким образом, при лечении пациентов со ЗНО в анамнезе рабочая группа рекомендует изучить альтернативные терапевтические опции, если они доступны, прежде чем использовать иЯК и абатацепт.

6. Если пациентам со ЗНО в анамнезе (кроме меланомы) показана таргетная терапия, иФНОα могут быть предпочтительнее других ГИБП. УД – 4; УС – 9,2 (1,3).

Что касается солидных форм рака, то в этот перечень не включена меланома, поскольку только в одном исследовании терапия иФНОα сравнивалась с терапией БПВП у пациентов с меланомой в анамнезе, однако значимых различий в частоте образования этой опухоли не выявлено [22].

По современным данным, иФНОα могут быть предпочтительнее по сравнению с другими ГИБП, поскольку обладают наибольшей доказательной базой (14 опубликованных исследований). Во всех публикациях, включенных в систематический обзор, проводилось сравнение групп пациентов с РА и ЗНО в анамнезе, получавших иФНОα и БПВП. Результаты исследования показали отсутствие повышенного риска развития ЗНО *de novo* при применении иФНОα по сравнению с использованием БПВП [12, 23–29].

Что касается ритуксимаба, то было опубликовано только два исследования, посвященных его влиянию на течение РА у пациентов со ЗНО в анамнезе [29]. Единогласно было принято решение, что у пациентов со ЗНО в анамнезе следует использовать иФНОα. О применении ингибиторов ИЛ (иИЛ) 6 у пациентов со ЗНО в анамнезе можно судить только по данным трансляционных исследований [21, 30]. Важно отметить, что в текущих рандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось о сочетании ингибиторов конт-

рольных точек (ИКТ) и рецепторов ИЛ6 (иИЛ6Р) для индукции противоопухолевого ответа и предотвращения иммуноопосредованных неблагоприятных реакций (НР) у пациентов, получающих ИКТ. Рабочая группа отдает предпочтение иФНОα у пациентов со ЗНО в анамнезе по сравнению с иИЛ6, иИЛ12/23, иИЛ17 и иИЛ23.

7. У пациентов с лимфомой в анамнезе выбор делается в пользу анти-В-клеточной терапии по сравнению с использованием других ГИБП. УД – 5; УС – 9,3 (1,1) [31].

В связи с ограниченностью данных о терапии ГИБП/тсБПВП у пациентов с лимфомой в анамнезе рабочая группа включила этот вопрос в программу дальнейших исследований.

8. У пациентов со ЗНО вне стадии ремиссии и с активным ИВЗС решение о начале таргетной терапии должно приниматься совместно пациентом, онкологом и ревматологом. УД – 5; УС – 9,8 (0,5).

Такой вариант лечения предназначен для пациентов с активным ИВЗС и вялотекущими видами ЗНО (хронический лимфоцитарный лейкоз, вялотекущая миелома или др.), а также для пациентов с рецидивами ИВЗС, которые могли быть вызваны прекращением противоревматического лечения после диагностики ЗНО, ранее проведенной терапией ИКТ, и/или для пациентов с новым ИВЗС, индуцированным ИКТ [32]. Кроме того, влияние иммуномодулирующей терапии на противоопухолевый эффект до сих пор неизвестно. Существуют противоречивые результаты исследований в отношении воздействия таргетной терапии на общую выживаемость или выживаемость без осложнений по сравнению с БПВП у пациентов со ЗНО вне стадии ремиссии, получавших лечение ИВЗС, индуцированного ИКТ [33–37]. Учитывая, что данные о пациентах со ЗНО вне стадии ремиссии и с активными ИВЗС остаются весьма ограниченными, рабочая группа включила этот вопрос в программу исследований.

Обсуждение

Результаты отечественного исследования подтверждают гипотезу 2 о том, что высокая активность ИВЗС сопряжена с высоким риском развития ЗНО у пациентов с ИВЗС [8]. Не менее важными факторами оказались пожилой возраст и большая продолжительность ИВЗС, при этом не отмечено увеличения частоты возникновения ЗНО на фоне терапии ГИБП/тсБПВП по сравнению с общепопуляционной. Несмотря на доказанную безопасность и отсутствие повышения частоты ЗНО на фоне терапии иФНОα, необходима усиленная онконастороженность при ведении пациентов, получающих препараты этой группы. Применение ГИБП/тсБПВП ассоциировано с определенным риском серьезных осложнений, тем не менее результаты большинства исследований, проводившихся для оценки безопасности этих препаратов у пациентов с ИВЗС, опровергают тезис об увеличении риска развития ЗНО на фоне такой терапии.

Сегодня нет данных о повышенном риске рецидива ЗНО при использовании ГИБП или тсБПВП у пациентов с ИВЗС и ЗНО в анамнезе. Недавно опубликованные данные о ЗНО свидетельствуют о роли некоторых путей и популяций клеток в противоопухолевом контроле. Также было показано, что ГК и некоторые БПВП, такие как метотрексат, повышают заболеваемость ЗНО у пациентов без ЗНО в анамнезе [3, 38]. Большинство исследований, включенных в анализ ра-

бочей группой EULAR, касаются РА, некоторые — воспалительных заболеваний кишечника. Поскольку все ИВЗС имеют некоторые общие черты, касающиеся патогенеза, связи со ЗНО, вопросов безопасности и терапевтических стратегий, то результаты систематического обзора можно экстраполировать и за пределы РА. Однако, как указано в программе исследований, необходимо изучение других типов ИВЗС, кроме РА.

Обзор выявил ограниченные данные о риске рецидива ЗНО у пациентов с определенными типами/подгруппами онкологических заболеваний (в частности, с меланомой), у пациентов, получающих ГИБП и тсБПВП, отличные от иФНОα, а также у пациентов с ИВЗС, кроме РА. В исследованиях, посвященных этой теме, данные о конкретных видах ЗНО были очень ограничены, а о прогностических факторах, связанных со ЗНО, как правило, не сообщалось [23–27]. Кроме того, средняя продолжительность наблюдения в исследованиях, включенных в систематический обзор, составила менее 3 лет. Такой небольшой срок необходимо обсудить по двум причинам: а) некоторые рецидивы ЗНО (например, метастатический рак молочной железы) наблюдаются более чем через 10 лет после установления диагноза и б) в большинстве публикаций упоминались только пациенты с ограниченным временем воздействия таргетной терапии [39]. Только в четырех исследованиях, в каждом из которых оценивались иФНОα, сообщалось, что продолжительность лечения ГИБП превышала 5 лет [12, 26, 27, 40]. В поддержку гипотезы о зависимости риска от продолжительности лечения можно привести некоторые данные о том, что риск развития ЗНО возрастает лишь после минимального срока терапии (например, для иJAK — более 18 мес) [41].

Таким образом, данных, позволяющих сделать выводы о сроках применения БПВП, для дополнения предложенной гипотезы недостаточно. Кроме того, в большинстве исследований не проводилось различия между рецидивом и вновь развившимся ЗНО. Наконец, о случаях без прогрессирования ИВЗС и об общей выживаемости не сообщалось. Это подчеркивает, что пациенты с ИВЗС и ЗНО в анамнезе, полу-

чающие БПВП, требуют особого внимания и нужны совместные усилия для сбора более полных данных.

В систематическом обзоре интервал между установлением диагноза ЗНО и началом терапии ГИБП/тсБПВП составил 4 года. Нет доказательств задержки инициации терапии у пациентов с ремиссией опухоли. Поэтому рабочая группа рекомендует клиницисту совместно с онкологом принимать решение о времени начала таргетной терапии с учетом активности основного заболевания и прогностических факторов, связанных со ЗНО, при этом терапия после диагностики ЗНО должна назначаться незамедлительно.

В некоторых исследованиях не выявлено указаний на проблемы безопасности иИЛ6Р у пациентов с солидной опухолью в анамнезе. Клинические данные о безопасности иИЛ12/23, иИЛ17 и иИЛ23 у пациентов со ЗНО также очень ограничены. У пациентов с лимфомой в анамнезе анти-В-клеточная терапия может быть предпочтительнее других таргетных методов лечения. В предыдущее десятилетие ритуксимаб был наиболее предпочтительным вариантом лечения пациентов с РА и ЗНО в анамнезе независимо от типа опухоли, поскольку он является единственным ГИБП, используемым для лечения РА и лимфомы.

Применение иJAK и абатацепта может обсуждаться у пациентов при отсутствии других терапевтических альтернатив. Принимая во внимание недостаточный контроль ИВЗС, терапия данными ГИБП/тсБПВП может использоваться у отдельных пациентов с учетом сопутствующих заболеваний, помимо ЗНО в анамнезе, или рефрактерности к другим видам ГИБП.

Заключение

Основополагающие принципы и гипотезы EULAR (2024) содержат рекомендации по наблюдению за пациентами с активным ИВЗС и ЗНО в анамнезе. В программе наблюдений подчеркивается целесообразность дальнейшего изучения безопасности различных базисных синтетических и анти-цитокиновых препаратов, а также влияния таргетной терапии на ИВЗС, индуцированные ИКТ, на фоне активного ЗНО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Szekanecz Z, Gomez I, Soos B, et al. Eight pillars of oncorheumatology: Crossroads between malignancies and musculoskeletal diseases. *Autoimmun Rev*. 2020 Nov;19(11):102658. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102658. Epub 2020 Sep 14.
- Yan MK, Wang C, Wolfe R, et al. Association Between Low-Dose Methotrexate Exposure and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022 Oct 1;158(10):1157–1166. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.3337.
- Chatzidionysiou K, Delcoigne B, Frisell T, et al. How do we use biologics in rheumatoid arthritis patients with a history of malignancy? An assessment of treatment patterns using Scandinavian registers. *RMD Open*. 2020 Sep;6(2):e001363. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001363.
- Burke F. Cytokines (IFNs, TNF-α, IL-2 and IL-12) and animal models of cancer. *Cytokines Cell Mol Ther*. 1999 Mar;5(1):51–61.
- Sebbag E, Molina Collada J, Lauper K, et al. Systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR points to consider task force on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. *Ann Rheum Dis*. 2025 Apr;84(4):643–652. doi: 10.1136/ard-2024-225981. Epub 2025 Jan 31.
- Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):692–701. doi: 10.1002/art.21675.
- Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Махортова СА и др. Безопасность биологической и таргетной терапии в отношении риска возникновения злокачественных новообразований. *Терапия*. 2025;(1):46–53. [Trofimov EA, Mazurov VI, Makhortova SA, et al. Safety of biological and targeted therapy in relation to the risk of malignant neoplasms. *Terapiya*. 2025;(1):46–53. (In Russ.)].
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836–1846. doi: 10.1056/NEJMoa1701830.
- Vedamurthy A, Gangasani N, Ananthakrishnan AN. Vedolizumab or Tumor Necrosis Factor Antagonist Use and Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Prior Malignancy: A Retrospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;20(1):88–95. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.007. Epub 2020 Oct 13.
- Strangfeld A, Hierse F, Rau R, et al.

- Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R5. doi: 10.1186/ar2904. Epub 2010 Jan 8.
12. Raaschou P, Söderling J, Turesson C, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018 Sep 4;169(5):291-299. doi: 10.7326/M17-2812. Epub 2018 Aug 14.
13. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, et al. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):58-64. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.037. Epub 2015 Aug 3.
14. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.
15. Simon TA, Boers M, Hochberg M, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Nov 8;21(1):228. doi: 10.1186/s13075-019-1992-x.
16. de Gernay S, Bagheri H, Despas F, et al. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational post-marketing study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2360-2367. doi: 10.1093/rheumatology/kez604.
17. Wadström H, Frisell T, Askling J. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017 Nov 1;177(11):1605-1612. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4332.
18. Montastruc F, Renoux C, Dell'Aniello S, et al. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a population-based comparative cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):683-691. doi: 10.1093/rheumatology/key352.
19. Huss V, Bower H, Wadström H, et al. Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):1810-1818. doi: 10.1093/rheumatology/keab570.
20. Ozen G, Pedro S, Schumacher R, et al. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jun 7;21(1):141. doi: 10.1186/s13075-019-1921-z.
21. Simon TA, Suissa S, Boers M, et al. Malignancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept and other disease-modifying antirheumatic drugs: Results from a 10-year international post-marketing study. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Feb;64:152240. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152240. Epub 2023 Jun 30.
22. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*. 2013 Apr 8;346:f1939. doi: 10.1136/bmj.f1939.
23. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol*. 2016 Feb;152(2):164-72. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3029.
24. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):869-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200622. Epub 2012 Jan 12.
25. Mamtani R, Clark AS, Scott FI, et al. Association Between Breast Cancer Recurrence and Immunosuppression in Rheumatoid Arthritis and Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Oct;68(10):2403-11. doi: 10.1002/art.39738.
26. Raaschou P, Frisell T, Askling J, et al. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2137-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205745. Epub 2014 Aug 8.
27. Phillips C, Zeringue AL, McDonald JR, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Head and Neck Cancer Recurrence and Death in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2015 Nov 23;10(11):e0143286. doi: 10.1371/journal.pone.0143286. eCollection 2015.
28. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):276-284. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30362-0. Epub 2019 Dec 10.
29. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, et al. Rates of Serious Infections and Malignancies Among Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Either Tumor Necrosis Factor Inhibitor or Rituximab Therapy. *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):372-8. doi: 10.3899/jrheum.140853. Epub 2015 Jan 15.
30. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, et al. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
31. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998. Epub 2011 Mar 6.
32. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139. Epub 2020 Apr 23.
33. Braaten TJ, Brahmeh JR, Forde PM, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis*. 2020 Mar;79(3):332-338. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216109. Epub 2019 Sep 20.
34. Zou F, Faleck D, Thomas A, et al. Efficacy and safety of vedolizumab and infliximab treatment for immune-mediated diarrhea and colitis in patients with cancer: a two-center observational study. *J Immunother Cancer*. 2021 Nov;9(11):e003277. doi: 10.1136/jitc-2021-003277.
35. Verheijden RJ, May AM, Blank CU, et al. Association of Anti-TNF with Decreased Survival in Steroid Refractory Ipilimumab and Anti-PD1-Treated Patients in the Dutch Melanoma Treatment Registry. *Clin Cancer Res*. 2020 May 1;26(9):2268-2274. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3322. Epub 2020 Jan 27.
36. Van Not OJ, Verheijden RJ, van den Eertwegh AJM, et al. Association of Immune-Related Adverse Event Management With Survival in Patients With Advanced Melanoma. *JAMA Oncol*. 2022 Dec 1;8(12):1794-1801. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.5041.
37. Bass AR, Abdel-Wahab N, Reid PD, et al. Comparative safety and effectiveness of TNF inhibitors, IL6 inhibitors and methotrexate for the treatment of immune checkpoint inhibitor-associated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jul;82(7):920-926. doi: 10.1136/ard-2023-223885. Epub 2023 Apr 5.
38. Oh TK, Song IA. Long-Term Glucocorticoid Use and Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study in South Korea. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020 Dec;13(12):1017-1026. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0161. Epub 2020 Aug 24.
39. Kamata A, Hino K, Kamiyama K, Takasaka Y. Very Late Recurrence in Breast Cancer: Is Breast Cancer a Chronic Disease? *Cureus*. 2022 Mar 3;14(3):e22804. doi: 10.7759/cureus.22804.
40. Silva-Fernandez L, Lunt M, Kearsley-

Fleet L, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheuma-

toid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Nov;55(11):2033-2039. doi: 10.1093/rheumatology/kew314. Epub 2016 Aug 22.
41. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF

inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar; 82(3):331-343. doi: 10.1136/ard-2022-222543. Epub 2022 Dec 5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.04.2025/27.05.2025/30.05.2025

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.

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Самигуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Махортова С.А. <https://orcid.org/0000-0001-7812-2655>
Трофимова А.С. <https://orcid.org/0000-0001-5926-7912>

Фармакогенетические аспекты эффективности применения нестероидных противовоспалительных препаратов и опиоидных анальгетиков для послеоперационного обезболивания после эндопротезирования крупных суставов

Жирикова А.С.^{1,2}, Денисенко Н.П.², Тучкова С.Н.², Петрухина А.С.²,
Крюков А.В.^{1,2}, Сычев И.В.³, Мирзаев К.Б.², Аверков О.В.¹, Вечорко В.И.^{1,4},
Филатов Е.О.¹, Сычев Д.А.²

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск; ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
³Россия, 430005, Саранск, ул. Большевикская, 68; ⁴Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель исследования — изучить возможную взаимосвязь генетических, клиничко-лабораторных, демографических параметров с уровнем боли в раннем послеоперационном (п/о) периоде, потребностью в опиоидных анальгетиках, а также симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, перенесших первичное эндопротезирование коленного (КС) или тазобедренного (ТБС) сустава.

Материал и методы. В исследование включен 61 пациент, госпитализированный для эндопротезирования ТБС или КС. В п/о периоде проводилась обезболивающая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (кетопрофеном или кеторолаком), трамадол назначался «по требованию». У всех пациентов оценивались уровень боли по числовой рейтинговой шкале через 1–5 дней после операции, а также количество использованных опиоидных анальгетиков за время госпитализации. Полиморфизмы генов CYP2C9, CYP2C8, PTGS1, PTGS2, ABCB1, CYP2D6, OPRM1, COMT, C3orf20 определялись с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. У пациентов с генотипом AC по CYP2C9*3 по сравнению с носителями генотипа AA отмечены менее выраженная боль в 1-е сутки после операции ($4,5 \pm 1,0$ и $7,0 \pm 2,3$ балла соответственно; $p=0,03$), а также меньшая потребность в опиоидах в течение госпитализации ($20,0 \pm 11,5$ и $28,0 \pm 7,4$ ед. морфинового эквивалента; $p=0,04$). У пациентов с генотипом CC по rs1045642 гена ABCB1 по сравнению с носителями генотипа CT была менее выражена боль на 5-е сутки после операции ($1,5 \pm 0,7$ и $3,7 \pm 1,2$; $p=0,04$). Пациентам с генотипом AA по rs1799971 гена OPRM1 в п/о периоде потребовалось больше опиоидов, чем пациентам с генотипом AG + GG ($28,4 \pm 7,1$ и $21,6 \pm 9,8$ ед. морфинового эквивалента; $p=0,03$). Пациенты с генотипом GG по rs12496846 гена C3orf20 имели более выраженную боль на 4-е сутки после операции ($6,0 \pm 1,41$), чем пациенты с генотипом AA ($2,60 \pm 1,50$), $p=0,002$.

Заключение. После эндопротезирования ТБС и КС интенсивность боли и/или количество использованных опиоидных анальгетиков были ассоциированы с фармакогенетическими особенностями пациентов по CYP2C9, ABCB1, OPRM1 и C3orf20.

Ключевые слова: эндопротезирование; послеоперационная боль; обезболивание; фармакогенетика; нестероидные противовоспалительные препараты; опиоидные анальгетики.

Контакты: Анна Сергеевна Жирикова; mya1017@yandex.ru

Для ссылки: Жирикова АС, Денисенко НП, Тучкова СН, Петрухина АС, Крюков АВ, Сычев ИВ, Мирзаев КБ, Аверков ОВ, Вечорко ВИ, Филатов ЕО, Сычев ДА. Фармакогенетические аспекты эффективности применения нестероидных противовоспалительных препаратов и опиоидных анальгетиков для послеоперационного обезболивания после эндопротезирования крупных суставов. Современная ревматология. 2025;19(3):40–47. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-40-47

Pharmacogenetic aspects of the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioid analgesics for postoperative pain relief after total joint arthroplasty

Zhiryakova A.S.^{1,2}, Denisenko N.P.², Tuchkova S.N.², Petrukhina A.S.², Kryukov A.V.^{1,2},
Sychev I.V.³, Mirzaev K.B.², Averkov O.V.¹, Vechorko V.I.^{1,4}, Filatov E.O.¹, Sychev D.A.²

¹City Clinical Hospital No.15 named after O.M. Filatov, Moscow Healthcare Department, Moscow;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk; ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹23, Veshnyakovskaya Street, Moscow 111539, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia;

³68, Bolshevistskaya Street, Saransk 430005, Russia; ⁴1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia

Objective: to investigate possible associations between genetic, clinical, laboratory, and demographic parameters and the level of pain in the early postoperative (p/o) period, the need for opioid analgesics, and gastrointestinal symptoms in patients who underwent primary total knee (TKR) or hip replacement (THR).

Material and methods. Sixty-one patients hospitalized for THR or TKR were included in the study. P/o pain relief was achieved using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – ketoprofen or ketorolac – with tramadol prescribed "on demand." Pain was assessed in all patients using the numeric rating scale (NRS) on postoperative days 1–5. The amount of opioid analgesics used during hospitalization was recorded. Gene polymorphisms of CYP2C9, CYP2C8, PTGS1, PTGS2, ABCB1, CYP2D6, OPRM1, COMT, and C3orf20 were analyzed using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Patients with the AC genotype of CYP2C9*3 experienced less intense pain on postoperative day 1 (4.5 ± 1.0 vs. 7.0 ± 2.3 ; $p=0.03$) and required fewer opioids during hospitalization (20.0 ± 11.5 vs. 28.0 ± 7.4 morphine equivalent units; $p=0.04$) compared to those with the AA genotype. Carriers of the CC genotype of the rs1045642 polymorphism of the ABCB1 gene reported less pain on day 5 (1.5 ± 0.7 vs. 3.7 ± 1.2 ; $p=0.04$) than those with the CT genotype. Patients with the AA genotype of rs1799971 in the OPRM1 gene required more opioids in p/o period than those with AG + GG genotypes (28.4 ± 7.1 vs. 21.6 ± 9.8 morphine equivalent units; $p=0.03$). Patients with the GG genotype of rs12496846 in the C3orf20 gene experienced more intense pain on p/o day 4 (6.0 ± 1.41) than those with the AA genotype (2.60 ± 1.50 ; $p=0.002$).

Conclusion. Following THR and TKR, pain intensity and/or opioid use were associated with patients' pharmacogenetic profiles in CYP2C9, ABCB1, OPRM1, and C3orf20.

Keywords: total joint arthroplasty; postoperative pain; pain management; pharmacogenetics; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; opioid analgesics.

Contact: Anna Sergeevna Zhiryakova; mya1017@yandex.ru

For reference: Zhiryakova AS, Denisenko NP, Tuchkova SN, Petrukhina AS, Kryukov AV, Sychev IV, Mirzaev KB, Averkov OV, Vechorko VI, Filatov EO, Sychev DA. Pharmacogenetic aspects of the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioid analgesics for postoperative pain relief after total joint arthroplasty. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal* 2025;19(3):40–47. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-40-47

Внедрение в рутинную практику тотального эндопротезирования суставов — одно из важнейших достижений современной ортопедической хирургии [1]. Как и любая реконструктивная операция, эндопротезирование тазобедренных (ТБС) и коленных (КС) суставов сопровождается выраженной послеоперационной (п/о) болью [1]. Неадекватное обезболивание в раннем и позднем п/о периоде может повлечь за собой несвоевременную активизацию, замедление процесса реабилитации, что увеличивает длительность госпитализации, повышает риск возникновения инфекционных и тромботических осложнений, а также способствует развитию хронической боли [1]. Согласно рекомендациям, касающимся основных компонентов мультимодальной анальгезии для ускоренного восстановления в п/о периоде (Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery, ERAS), первая линия обезболивания представлена комбинацией нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола, в случае их неэффективности к терапии добавляют опиоиды в режиме «по требованию» [2].

В группу НПВП входят многочисленные лекарственные препараты с разнородной химической структурой, но с общим механизмом фармакологического действия, основанным на ингибировании биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты под действием фермента циклооксигеназы [3, 4]. Биотрансформация НПВП в печени происходит с участием изоферментов системы цитохрома P450, наиболее

значимым из которых является CYP2C9 [5]. На основании данных, изложенных в Консорциуме по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium), в соответствии с определенными генотипами фенотип пациента можно предположить по CYP2C9: «нормальные» метаболизаторы соответствуют диглотипу CYP2C9*1/*1, «промежуточные» метаболизаторы — диглотипам CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2 или другим более редким, а «медленные» метаболизаторы, — это, например, лица с диглотипами CYP2C9*2/*3 или CYP2C9*3/*3 [4]. Кроме того, «промежуточные» метаболизаторы подразделяются на две подгруппы по индексу активности (ИА): ИА 1,5 отмечается у носителей CYP2C9*1/*2, ИА 1 — у носителей CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2 [4]. «Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1,5 и «нормальные» метаболизаторы по CYP2C9 характеризуются схожими показателями ответа на НПВП, для пациентов этих групп Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики рекомендовано применение стандартных доз НПВП. Пациенты, относящиеся к группе «промежуточных» метаболизаторов с ИА 1, отличаются замедленной скоростью биотрансформации НПВП и более высоким риском неблагоприятных реакций (НР), поэтому для них, как и для «медленных» метаболизаторов по CYP2C9, разработаны рекомендации по персонализации терапии некоторыми НПВП с использованием сниженных доз или альтернативно метаболизирующихся препаратов этой группы [4].

В настоящее время проведены исследования влияния полиморфизмов гена *CYP2C9* на фармакокинетику отдельных НПВП и на развитие НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако недостаточно работ, посвященных изучению связи генотипа пациента по *CYP2C9* и обезболивающего эффекта НПВП [5–12]. Необходимо также изучить роль негенетических факторов (возраст, пол, сопутствующие заболевания, особенности хирургического вмешательства, совместно принимаемые лекарственные средства) в ответе на эффективность обезболивающей терапии у пациентов после эндопротезирования КС или ТБС.

Цель исследования — оценить возможную взаимосвязь генетических, клинико-лабораторных, демографических параметров с уровнем боли в раннем п/о периоде, потребностью в опиоидных анальгетиках, а также с симптомами со стороны ЖКТ у пациентов, перенесших первичное эндопротезирование КС или ТБС.

Материал и методы

Пациенты и клинические исходы. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол №14 от 29.09.2022). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, получение и хранение биологического материала.

Открытое проспективное обсервационное исследование проводилось в течение 9 мес (с февраля по октябрь 2023 г.) и включало визит перед операцией и стационарный этап. В исследование отобран 61 пациент, проходивший стационарное лечение в травматологическом отделении №1 ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы».

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет; длительная боль; амбулаторный прием НПВП >1 мес; наличие коксартроза и/или гонартроза, по поводу которого пациенты госпитализированы в стационар для проведения планового эндопротезирования ТБС или КС.

Критерий не включения: наличие противопоказаний к применению НПВП, регламентированных в утвержденных Минздравом России инструкциях по медицинскому применению этих препаратов.

Врачом-исследователем был проведен подробный сбор фармакологического анамнеза, а также данных о сопутствующей патологии и терапии. Для оценки интенсивности боли в п/о периоде (с 1-х по 5-е сутки) использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ), где 0 — нет боли, а 10 — невыносимая боль. Всем пациентам выполняли стандартное п/о обезболивание кетопрофеном в дозе 100 мг или кеторолаком в дозе 30 мг 1–2 раза в сутки. Опиоидный анальгетик трамадол назначался в дозе 100 мг при наличии потребности в дополнительном обезболивании. Количество трамадола, использованного при жалобах на боль в течение всего времени госпитализации, было суммировано и пересчитано в эквивалент морфина для внутривенного введения: 100 мг трамадола были эквивалентны 10 мг морфина, что принято за универсальные единицы для учета потребленных опиоидных анальгетиков [13]. Исследование проходило без вмешательства врача-исследователя в назначение обезболивающей терапии.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Показатель	Значение
Возраст, годы	63,83±10,31
Женский пол, n	37
Гемоглобин, г/л	134,50±17,93
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	259,72±65,31
Эритроциты, · 10 ¹² /л	4,44±0,47
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	7,50±2,25
Креатинин, мкмоль/л	100,93±22,95
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м ²	60,39±15,94
АСТ, МЕ/л	29,13±14,81
АЛТ, МЕ/л	26,73±18,50
Общий белок, г/л	70,71±6,59
Боль по ЧРШ:	
1-е сутки	6,83±2,35
2-е сутки	4,65±2,10
3-и сутки	3,94±2,13
4-е сутки	3,64±2,48
5-е сутки	2,73±1,22
Средний уровень боли за 5 дней	4,91±1,73
Морфиновый эквивалент за 5 дней, ед.	27,50±7,94

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$, если не указано иначе. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Выбор генов-кандидатов и молекулярно-генетическое исследование. На основе данных специализированного ресурса PharmGKB (The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base, <https://www.pharmgkb.org/>) и с учетом рекомендаций Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики для проведения молекулярно-генетического исследования были отобраны следующие маркеры: полиморфизмы генов, продукты которых могут быть связаны с фармакокинетикой и фармакодинамикой НПВП, — *CYP2C9* (rs179985, rs1057910) [4], *CYP2C8* (rs10509681, rs11572080) [8], *PTGS1* (rs10306135, rs12353214) [14] и *PTGS2* (rs20417) [15], с транспортом кетопрофена — *ABCB1* (rs1045642; предположительно может быть субстратом Р-гликопротеина по аналогии с декскетопрофеном [16]), с фармакокинетикой и фармакодинамикой опиоидного анальгетика трамадола — *CYP2D6* (rs3892097, rs1065852, rs28371725, rs5030656) [17, 18], *OPRM1* (rs1799971) [19], *COMT* (rs4680) [20], а также полиморфизм гена, являющегося предиктором потребности в анальгезии, по данным полногеномного ассоциативного исследования, — *C3orf20* (rs12496846) [21].

Венозную кровь из локтевой вены собирали в вакуумную пробирку, содержащую ЭДТА-К2. Хранение образцов крови и ДНК осуществлялось при -80 °С вплоть до момента исследования. Лабораторная работа выполнялась в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Вы-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов
Table 2. Genotype distribution of studied polymorphic variants

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, n (%)	Аллель (%)	
CYP2C9	CYP2C9*2 rs1799853	CC	48 (78,7)	C (88,5)	T (11,5)
		CT	12 (19,7)		
		TT	1 (1,6)		
CYP2C9	CYP2C9*3 rs1057910	AA	57 (93,4)	A (96,7)	C (3,3)
		AC	4 (6,6)		
PTGS2	rs20417	CC	38 (62,3)	C (78,7)	G (21,3)
		CG	20 (32,8)		
		GG	3 (4,9)		
PTGS1	rs10306135	AA	39 (63,9)	A (78,7)	T (21,3)
		AT	18 (29,5)		
		TT	4 (6,6)		
PTGS1	rs12353214	CC	40 (65,6)	C (82,0)	T (18,0)
		CT	20 (32,8)		
		TT	1 (1,6)		
CYP2C8	rs10509681	TT	51 (83,6)	T (91,0)	C (9,0)
		TC	9 (14,8)		
		CC	1 (1,6)		
CYP2C8	rs11572080	CC	51 (83,6)	C (91,8)	T (8,2)
		CT	10 (16,4)		
ABCB1	rs1045642	CC	16 (26,2)	C (50,8)	T (49,2)
		CT	30 (49,2)		
		TT	15 (24,6)		
OPRM1	rs1799971	AA	54 (88,52)	A (93,4)	G (6,6)
		AG	6 (9,84)		
		GG	1 (1,64)		
COMT	rs4680	GG	17 (27,9)	G (49,2)	A (50,8)
		GA	26 (42,6)		
		AA	18 (29,5)		
CYP2D6	CYP2D6*4 rs3892097	GG	40 (65,6)	G (82,8)	A (17,2)
		GA	21 (34,4)		
CYP2D6	CYP2D6*6 rs5030655	AA	60 (98,4)	A (99,2)	delA (0,8)
		A/delA	1 (1,6)		
CYP2D6	CYP2D6*10 rs1065852	CC	39 (63,9)	C (82,0)	T (18,0)
		CT	22 (36,1)		
CYP2D6	CYP2D6*41 rs28371725	CC	53 (86,9)	C (93,4)	T (6,6)
		CT	8 (13,1)		
CYP2D6	CYP2D6*9 rs5030656	AAG/AAG	60 (98,4)	AAG (99,2)	delAAG (0,8)
		AAG/delAAG	1 (1,6)		
C3orf20	rs12496846	AA	29 (47,5)	A (66,4)	G (33,6)
		AG	23 (37,7)		
		GG	9 (14,8)		

деление геномной ДНК из цельной крови осуществлялось на кремниевом сорбенте («Синтол», Россия). Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real-Time System с ПО CFX Manager версии 3 (Bio-Rad, США) с использованием коммерческих наборов реагентов («Синтол» и «ТестГен», Россия).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью стандартного пакета прикладных программ StatSoft. Statistica

10.0. Качественные показатели отражены в виде абсолютных величин и процентных долей. Распределение частот генотипов исследованных фармакогенетических маркеров было проверено на соответствие уравнению Харди–Вайнберга. Для выявления различий при распределении частот изучаемых полиморфизмов между группами и оценки их статистической значимости использован критерий χ^2 , при малом количестве наблюдений – точный критерий Фишера. Для оценки связи между изучаемыми показателями рассчитано отношение шансов развития события с 95% доверительным интервалом. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические данные. В исследование был включен 61 пациент: 24 (39,34%) мужчины и 37 (60,65%) женщин, медиана возраста – 64,0 [59,0; 70,0] года. У пациентов выявлены следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца ($n=50$, 81,9%), язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе ($n=6$, 9,8%), сахарный диабет 2-го типа ($n=5$, 8,1%), бронхиальная астма / хроническая обструктивная болезнь легких ($n=4$, 6,5%), хроническая болезнь почек ($n=2$, 3,2%), ревматоидный полиартрит ($n=1$, 1,6%). На амбулаторном и стационарном этапах больные принимали следующие препараты: омепразол ($n=52$, 85,2%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы ($n=42$, 68,8%), статины ($n=15$, 24,5%), клопидогрел/тикагрелор ($n=13$, 21,3%), ацетилсалициловую кислоту ($n=12$, 19,6%), противодиабетические препараты (бигуаниды, ингибиторы Na^+ -глюкозного котранспортера 2-го типа ($n=5$, 8,1%), глюкокортикоиды ($n=4$, 6,5%), метотрексат ($n=1$, 1,6%). На стационарном и амбулаторном этапе НПВП принимал 51 из 61 больного, только на амбулаторном этапе – 10. На стационарном этапе 51 пациенту проводилось обезболивание НПВП в

виде внутримышечных и/или внутривенных инъекций: кеторолаком – 28 и кетопрофеном – 23. Средняя длительность терапии составляла $5,05 \pm 2,15$ сут. У 10 пациентов после операции НПВП не использовались, они получали только трамадол.

У всех пациентов ($n=61$) показанием к назначению НПВП на догоспитальном этапе была хроническая боль, связанная с остеоартритом ТБС или КС. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*
Table 3. Interpretation of pharmacogenetic testing results for *CYP2C9*

Генотип по <i>CYP2C9</i> *2 rs1799853	Генотип по <i>CYP2C9</i> *3 rs1057910	Диплотип	Фенотип, предсказанный на основе генотипов
CC	AA	<i>CYP2C9</i> *1/*1	«Нормальные» метаболизаторы
CT	AA	<i>CYP2C9</i> *1/*2	«Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1,5
TT	AA	<i>CYP2C9</i> *2/*2	«Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1
CC	AC	<i>CYP2C9</i> *1/*3	«Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1
CT	AC	<i>CYP2C9</i> *2/*3	«Медленные» метаболизаторы
CC	CC	<i>CYP2C9</i> *3/*3	«Медленные» метаболизаторы

Результаты генотипирования. Данные распределения генотипов приведены в табл. 2. Распределение аллелей и генотипов по всем изучаемым полиморфизмам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), за исключением rs4680 COMT ($p = 0,001$). Интерпретация диплотипов и фенотипов по *CYP2C9* проводилась в соответствии с рекомендациями Консорциума по клинической фармакогенетике (табл. 3) [4].

Пациенты были разделены на три группы в соответствии с предсказанным фенотипом на основе диплотипа и ИА по *CYP2C9* (табл. 4).

С учетом диплотипа, ИА, а также предполагаемого фенотипа по *CYP2D6* [18] были выделены группы «нормальных» ($n = 39$, 63,9%) и «промежуточных» ($n = 22$, 36,1%) метаболизаторов по *CYP2D6*.

Ассоциативный анализ — уровень боли, количество использованных опиоидных анальгетиков. У пациентов с генотипом AC по *CYP2C9**3 отмечались статистически значимо менее выраженная боль в 1-е сутки п/о периода, а также более низкая потребность в опиоидах в течение всей госпитализации, чем у носителей генотипа AA (табл. 5). При этом пациенты с генотипом AA по *CYP2C9**3 были значимо старше больных с генотипом AC (средний возраст — соответственно 64,87 и 49,00 лет; $p = 0,002$). Других статистически значимых различий

Таблица 5. Интенсивность послеоперационной боли по ЧРШ и потребность в опиоидах в зависимости от наличия полиморфизма *CYP2C9**3 (rs1057910), $M \pm SD$
Table 5. Postoperative pain intensity according to the NRS and opioid requirement by presence of *CYP2C9**3 (rs1057910), $M \pm SD$

Показатель	Генотип по <i>CYP2C9</i> *3		p
	AA	AC	
Боль по ЧРШ:			
1-е сутки	7,0±2,3	4,5±1,0	0,03
2-е сутки	4,7±2,1	3,3±0,5	0,26
3-и сутки	3,9±2,1	3,6±1,5	0,81
4-е сутки	3,5±2,5	4,5±2,1	0,61
5-е сутки	2,8±1,7	3,1±1,09	0,79
Морфиновый эквивалент за 5 дней, ед.	28,0±7,4	20,0±11,5	0,4

Таблица 4. Распределение пациентов по диплотипу и фенотипу по *CYP2C9*
Table 4. Distribution of patients by diplotype and phenotype for *CYP2C9*

Диплотип	ИА	Количество пациентов, n (%)	Фенотип по <i>CYP2C9</i> , предсказанный по диплотипу
<i>CYP2C9</i> *1/*1	2	44 (72,1)	«Нормальные» метаболизаторы
<i>CYP2C9</i> *1/*2	1,5	12 (19,7)	«Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1,5
<i>CYP2C9</i> *1/*3, <i>CYP2C9</i> *2/*2*	1	5 (8,2)	«Промежуточные» метаболизаторы с ИА 1

* Диплотип *CYP2C9**2/*2 имелся у 1 пациента.

по клиническим и лабораторным показателям между данными группами не обнаружено.

В отношении *CYP2C9**2 статистически значимых различий по интенсивности боли у пациентов с генотипом CC и носителей генотипа CT + TT в 1-е (6,86 и 6,80 соответственно; $p = 0,93$), 2-е (4,77 и 4,30; $p = 0,53$), 3-и (4,16 и 3,22; $p = 0,25$), 4-е (4,00 и 1,75; $p = 0,09$) и 5-е (10,61 и 3,00; $p = 0,79$) сутки п/о периода, а также в морфиновом эквиваленте (27,29 и 29,09 ед.; $p = 0,50$) не получено.

При сравнении пациентов по группам фенотипов по *CYP2C9* были выявлены значимые различия в отношении уровня боли и потребности в опиоидных анальгетиках, выраженной в морфиновом эквиваленте. Так, «промежуточные» метаболизаторы с ИА 1 в 1-е сутки после операции испытывали наименьшую боль по сравнению с группой «нормальных» метаболизаторов (в среднем $4,8 \pm 1,1$ и $7,1 \pm 2,3$ по ЧРШ соответственно; $p = 0,03$) и меньше нуждались в дополнительном назначении опиоидных анальгетиков в период госпитализации по сравнению с «промежуточными» метаболизаторами с ИА 1,5 (в среднем $20,4 \pm 9,9$ и $29,1 \pm 5,8$ ед. в морфиновом эквиваленте; $p = 0,01$).

Пациенты, относящиеся к указанным фенотипическим группам, были сопоставимы по всем клинико-демографическим и лабораторным показателям, исключение составили возраст — «нормальные» метаболизаторы по *CYP2C9* оказались старше, чем «промежуточные» метаболизаторы с ИА 1 (средний возраст — $65,7 \pm 9,8$ и $52,8 \pm 11,47$ года соответственно; $p = 0,008$), — а также уровень тромбоцитов в общем анализе крови при поступлении ($249,2 \pm 66,7$ и $319,0 \pm 55,1 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,02$).

У пациентов с генотипом CC по rs1045642 *ABCB1* была менее выражена боль на 5-е сутки п/о периода по сравнению с носителями генотипа CT (соответственно $1,5 \pm 0,7$ и $3,7 \pm 1,2$ по ЧРШ; $p = 0,04$). Необходимо отметить, что пациенты с генотипами CC и CT были сопоставимы по всем клинико-демографическим и лабораторным характеристикам.

В отношении rs1799971 *OPRM1* показано, что пациенты с генотипами AA и AG + GG имели сходный уровень боли в п/о периоде, но различались по величине морфинового эквивалента: пациентам с генотипом AA потребовалось больше опиоидов в п/о пе-

риод, чем пациентам с генотипом AG + GG ($28,4 \pm 7,1$ и $21,6 \pm 9,8$ ед. соответственно; $p=0,03$). Группы пациентов с генотипами AA и AG + GG по rs1799971 *OPRM1* были сопоставимы по клинико-демографическим и лабораторным параметрам.

При изучении полиморфизма *C3orf20* rs12496846 были обнаружены значимые различия между группами: пациенты с генотипом GG имели более выраженную боль на 4-е сутки п/о периода ($6,0 \pm 1,41$), чем носители AA ($2,60 \pm 1,50$); $p=0,002$.

Не установлено значимых ассоциаций носительства rs11572080 и rs10509681 гена *CYP2C8*, rs10306135 и rs12353214 гена *PTGS1*, rs20417 гена *PTGS2*, rs3892097, rs1065852, rs28371725, rs5030656 гена *CYP2D6*, rs4680 гена *COMT* с выраженностью боли в раннем п/о периоде, а также с потребностью в опиоидах по морфиновому эквиваленту на протяжении госпитализации ($p>0,05$).

Обсуждение. По современным данным, необходимость в проведении эндопротезирования ТБС к 2030 г. возрастет на 174%, а КС — на 673% [22]. Достижение оптимального контроля боли после эндопротезирования крупных суставов является приоритетным как для хирургов, так и для пациентов [23]. Обществом по ускоренному восстановлению после операций (ERAS) были разработаны и внедрены рекомендации по мультимодальной аналгезии, включающей в качестве первой линии применение НПВП в сочетании с парацетамолом [2]. Зарубежными авторами проанализировано 60 рандомизированных контролируемых исследований, более чем в половине из которых использовались НПВП, и были выявлены статистически значимое уменьшение потребности в морфине при добавлении НПВП в схему терапии, а также снижение частоты НР (тошнота и рвота), связанных с использованием опиоидов [24]. Таким образом, НПВП в п/о терапии боли обладают опиоид-сберегающим эффектом, повышают действенность и безопасность обезболивания [25].

Настоящее исследование было недостаточно масштабным для формирования однозначных выводов, однако позволило установить важные закономерности, требующие дальнейшего уточнения. Показано, что генетические особенности пациентов ассоциированы с уровнем боли и потребностью в опиоидных анальгетиках, в частности наличие полиморфизма *CYP2C9*3* (rs1057910) было связано с меньшей выраженностью боли в 1-е сутки п/о периода, а также с меньшим показателем морфинового эквивалента в течение всей госпитализации. Это, вероятно, вызвано генетически обусловленным снижением метаболической активности фермента *CYP2C9*, замедлением биотрансформации НПВП и увеличением их плазменной концентрации [4]. В данном случае в п/о периоде применялись кеторолак и кетопрофен, для которых роль фермента *CYP2C9* в биотрансформации остается спорной (для кетопрофена) и считается незначимой (для кеторолака) [4]. Подобные результаты в отношении кетопрофена и кеторолака и *CYP2C9* были получены ранее в работах с участием нашего коллектива и требуют дальнейшего подтверждения [15, 26]. При анализе полиморфизма rs179985 по *CYP2C9* (*CYP2C9*2*) не обнаружено статистически значимых различий в интенсивности боли между носителями различных генотипов. Это может объясняться тем, что данный полиморфизм вызывает снижение функции одноименного фермента, в то время как *CYP2C9*3* обуславливает полное отсутствие его функции [4]. Одновременно с этим

в нашем исследовании было показано, что пациенты с генотипами *CYP2C9*1/*3* и *CYP2C9*2/*2*, которые относятся к «промежуточным» метаболитам с ИА 1 (имеют выраженное снижение активности фермента), также характеризовались менее выраженной болью в 1-е сутки п/о периода и меньшей потребностью в опиоидных анальгетиках, что в наибольшей степени обусловлено вкладом полиморфизма *CYP2C9*3* (у 4 из 5 пациентов этой группы выявлен генотип *CYP2C9*1/*3* и 1 — генотип *CYP2C9*2/*2*). Пациентам с указанными диплотипами рекомендована терапия альтернативными препаратами из группы НПВП, метаболизм которых не связан с ферментом *CYP2C9*, либо прием минимальных обозначенных в инструкции доз НПВП, имеющих наиболее короткий период полувыведения [4].

Известно, что *CYP2D6* является основным ферментом превращения трамадола в активный метаболит, оказывающий обезболивающее действие [17, 23]. В нашем исследовании не обнаружено значимых ассоциаций между интенсивностью боли и наличием полиморфизмов гена *CYP2D6*, что может быть связано с тем, что большинству больных трамадол назначался «по требованию» при сильной боли на фоне обезболивающей терапии НПВП и возможная его неэффективность у носителей медленных аллельных вариантов по *CYP2D6* была неуволнима. Кроме того, в исследуемой выборке не было «медленных» метаболитов по *CYP2D6*, которым рекомендовано избегать трамадола в связи с высоким риском его неэффективности.

У 10 пациентов после эндопротезирования ТБС или КС проводилась обезболивающая терапия лишь трамадолом (без НПВП), что можно считать нерациональной тактикой при отсутствии противопоказаний к назначению НПВП. Также нерациональным п/о обезболиванием стоит признать практику отказа от парацетамола в дополнение к НПВП (мультимодальная аналгезия) [27–29]. Еще одним ограничением данного исследования является неоптимальная длительность назначения парентеральных форм кетопрофена и кеторолака у части пациентов (в среднем $5,05 \pm 2,15$ сут), противоречащая инструкциям по медицинскому применению этих препаратов. Исследование проходило без вмешательства в назначаемую терапию, тем не менее, корректной тактикой в данном случае можно считать переход на пероральные формы препаратов на 2-е–3-и сутки после операции с дальнейшим соблюдением длительности приема кеторолака (не более 5 дней).

Меньшее значение морфинового эквивалента в нашем исследовании объясняется носительством полиморфизма rs1799971 *OPRM1*. Это не согласуется с данными о том, что указанный полиморфизм связан с меньшей эффективностью обезболивания опиоидами и большим количеством использованных опиоидных анальгетиков, в частности морфина. Однако сведения об указанном маркере в целом противоречивы, в том числе в отношении трамадола [17, 25, 30]. В нашей работе данные получены на малочисленной ($n=7$) группе носителей полиморфизма rs1799971 *OPRM1* и требуют дальнейшего уточнения.

Кроме того, носители генотипа СТ по rs1045642 гена *ABCB1* имели значимо более выраженную боль на 5-е сутки п/о периода по сравнению с пациентами с генотипом СС. Известно, что ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин — мембранный транспортер, присутствующий в различных тканях

организма и отвечающий за активный транспорт ксенобиотиков, являющихся его субстратами, из внутриклеточного во внеклеточное пространство для дальнейшего выведения, и его вероятными субстратами считаются кетопрофен, а также опиоидные анальгетики морфин, фентанил, метадон [16, 20]. Наличие полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* связано со снижением экспрессии Р-гликопротеина на поверхности клеток и накоплением его субстратов.

Таким образом, наши результаты являются предварительными и противоречат описанной выше гипотезе о предполагаемой большей эффективности кетопрофена у носителей данного полиморфизма и требуют дальнейшего уточнения роли гликопротеина Р в ответе на терапию кетопрофеном и другими НПВП и опиоидными анальгетиками.

В настоящем исследовании у пациентов был проанализирован полиморфизм rs12496846 гена *C3orf20* и показано, что носительство генотипа GG сопровождается более выраженной болью. Это было подтверждено в исследовании D. Nishizawa и соавт. [31], в котором носители аллеля G характеризовались сниженной чувствительностью к опиоидным анальгетикам и нуждались в усилении анальгезии.

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что уровень боли в п/о периоде и количество потребляемых опиоидных анальгетиков после эндопротезирования КС или ТБС были ассоциированы с фармакогенетическими особенностями пациентов по rs1057910 гена *CYP2C9*, rs1045642 гена *ABCB1*, rs1799971 гена *OPRM1* и rs12496846 гена *C3orf20*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Halawi MJ, Grant SA, Bolognesi MP. Multimodal Analgesia for Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics*. 2015 Jul 1;38(7):e616-25. doi: 10.3928/01477447-20150701-61.
- Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, et al. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017 Jun;35(2):e115-e143. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.018.
- Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollon F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;45(3):215-222. doi:10.1016/j.gastrohep.2021.06.003. Epub 2021 Jun 19.
- Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIG) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):191-200. doi: 10.1002/cpt.1830.
- Zobdeh F, Eremenko II, Akan MA. Pharmacogenetics and Pain Treatment with a Focus on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Antidepressants: A Systematic Review. *Pharmaceut*. 2022 Jun 1;14(6):1190. doi: 10.3390/pharmaceutics14061190.
- Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 Feb;26(2):66-73. doi: 10.1097/FPC.0000000000000186.
- Macias Y, Gomez TJ, Garcia-Martin E, et al. An update on the pharmacogenomics of NSAID metabolism and the risk of gastrointestinal bleeding. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Apr;16(4):319-332. doi: 10.1080/17425255.2020.1744563. Epub 2020 Mar 29.
- Glowka F, Karazniewicz-Lada M, Grzeskowiak E, et al. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers in wild type of Cyp 2c8 and Cyp 2c9 patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2011 Sep;36(3):167-73. doi: 10.1007/s13318-011-0041-1. Epub 2011 Apr 24.
- David Rodrigues A. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos*. 2005 Nov;33(11):1567-75. doi: 10.1124/dmd.105.006452. Epub 2005 Aug 23.
- Ngo Suong NT, Addison CJ. Are COX-2 Selective NSAIDs Associated with Less GI, Renal, and Cardiovascular Side Effects: Evidence from Animals Treated with NSAIDs. *Annual Research & Review in Bio*. 2018;29(6):1-8. doi: 10.9734/ARRB/2018/45152.
- Arfeen M, Srivastava A, Srivastava N, et al. Design, classification, and adverse effects of NSAIDs: A review on recent advancements. *Bioorg Med Chem*. 2024 Oct 1:112:117899. doi: 10.1016/j.bmc.2024.117899. Epub 2024 Aug 30.
- Calvo AM, Zupelari-Goncalves P, Dionisio TJ, et al. Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *J Pain Res*. 2017; Jul 6;10:1581-1589. doi: 10.2147/JPR.S138147.
- Morton PG, Tarvin L. The Pain Game: pain assessment, management, and related JCAHO standards. Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations. *J Contin Educ Nurs*. 2001 Sep-Oct;32(5):223-7. doi: 10.3928/0022-0124-20010901-09.
- Forgerini M, Urbano G, de Nadai TR, et al. Genetic Variants in PTGS1 and NOS3 Genes Increase the Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 5;12:671835. doi: 10.3389/fphar.2021.671835.
- Sychev DA, Morozova TE, Shatskiy DA, et al. Effect of CYP2C9, PTGS-1 and PTGS-2 gene polymorphisms on the efficiency and safety of postoperative analgesia with ketoprofen. *Drug Metab Pers Ther*. 2022 Jun 15;37(4):361-368. doi: 10.1515/dmpt-2021-0222. eCollection 2022 Dec 1.
- Mejia-Abril G, Zubiaur P, Navares-Gomez M, et al. Dextketoprofen Pharmacokinetics is not Significantly Altered by Genetic Polymorphism. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 29;12:660639. doi: 10.3389/fphar.2021.660639.
- Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Oct;110(4):888-896. doi: 10.1002/cpt.2149.
- Dean L, Kane M. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al, editors. Medical Genetics Summaries. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2012.
- Firfiry F, September A, Shamley D. ABCB1 and OPRM1 Single-Nucleotide Polymorphisms Collectively Modulate Chronic Shoulder Pain and Dysfunction in South African Breast Cancer Survivors. *Pharmacogen*. 2022 Jun;23(9):513-530. doi: 10.2217/pgs-2022-0020.
- Persson AKM, Pettersson FD, Ekeson J. Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Pain Sensitivity After Laparoscopic Cholecystectomy. *Pain Med*. 2018 Jun 1;19(6):1271-1279. doi: 10.1093/pm/pnx164.
- Nishizawa D, Nagashima M, Kasai S, et al. Associations between the C3orf20 rs12496846 Polymorphism and Both Postoperative Analgesia after Orthognathic and Abdominal Surgeries and C3orf20 Gene Expression in the Brain. *Pharmaceutics*. 2022 Mar 28;14(4):727. doi: 10.3390/pharmaceutics14040727.
- Halawi MJ, Grant SA, Bolognesi MP. Multimodal Analgesia for Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics*. 2015 Jul 1;38(7):e616-25. doi: 10.3928/01477447-20150701-61.
- Hamilton WG, Gargiulo JM, Reynolds TR, Parks NL. Prospective Randomized Study Using Pharmacogenetics to Customize Postoperative Pain Medication Following Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2022 Jun;37(6S):S76-S81. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.037. Epub 2022 Feb 18.
- Chang RW, Tompkins DM, Cohn SM. Are NSAIDs Safe? Assessing the Risk-Benefit Profile of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Postoperative Pain Management. *Am Surg*. 2021 Jun;87(6):872-879. doi: 10.1177/0003134820952834. Epub 2020 Nov 26.

25. 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. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56:1-29. (In Russ.)].
26. Muradian A, Sychev D, Blagovestnov D, et al. The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy. *Drug Metab Pers Ther*. 2021 Jul 12; 37(1):27-34. doi: 10.1515/dmpt-2021-0112.
27. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
28. Lavand'homme PM, Kehlet H, Rawal N, et al. PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA). Pain management after total knee arthroplasty: PROcedure Specific Postoperative Pain Management recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2022 Sep 1; 39(9):743-757. doi: 10.1097/EJA.0000000000001691
29. Овечкин АМ. Послеоперационное обезболивание. Методические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»; 2019. С. 3-51.
- [Ovchkin AM. Postoperative anesthesia. Postoperative anesthesia. Methodological recommendations. Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Federatsiya anesteziologov i reanimatologov»; 2019. P. 3-51].
30. Liu YC, Wang WS. Human mu-opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultracet) in oxaliplatin-induced painful neuropathy. *Cancer*. 2012 Mar 15;118(6):1718-25. doi: 10.1002/cncr.26430. Epub 2011 Aug 11.
31. Nishizawa D, Nagashima M, Kasai S, et al. Associations between the C3orf20 rs12496846 Polymorphism and Both Postoperative Analgesia after Orthognathic and Abdominal Surgeries and C3orf20 Gene Expression in the Brain. *Pharmaceutics*. 2022 Mar 28;14(4):727. doi: 10.3390/pharmaceutics14040727.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.02.2025/15.04.2025/16.04.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда №23-75-01137 (<https://rscf.ru/project/23-75-01137/>).

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.

This study was supported by the Russian Science Foundation (grant №23-75-01137, <https://rscf.ru/project/23-75-01137/>).

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.

Жирякова А.С. <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>

Денисенко Н.П. <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Тучкова С.Н. <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>

Петрухина А.С. <https://orcid.org/0000-0002-7527-1038>

Крюков А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>

Сычев И.В. <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>

Мирзаев К.Б. <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

Аверков О.В. <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>

Вечорко В.И. <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>

Филатов Е.О. <https://orcid.org/0009-0004-6323-1364>

Сычев Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

К вопросу об эпидемиологии васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, у взрослого населения России

Егорова О.Н.^{1,2}, Дацина А.В.¹, Тарасова Г.М.¹, Шукан Е.Ю.³, Ли́ла А.М.^{1,4}

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

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва; ⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;

³Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — оценить динамику общей заболеваемости ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системными васкулитами (СВ) у взрослого населения за 2022–2023 гг. и структуру этой патологии, по данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), в федеральных округах (ФО) и в целом в Российской Федерации.

Материал и методы. В работе представлены данные мониторинга, полученные в результате качественной и количественной обработки ответов на федеральный запрос в исполнительные органы субъектов Российской Федерации в сфере организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с АНЦА-ассоциированными СВ (АНЦА-СВ) за 2022–2023 гг. экспертами ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (ННИИОЗ им. Н.А. Семашко). В одноцентровое ретроспективное исследование включены взрослые (≥ 18 лет) пациенты с АНЦА-СВ, проходившие амбулаторное или стационарное лечение в НИИР им. В.А. Насоновой с 1 сентября 2020 г. по 1 октября 2024 г., по данным системы «Интерин».

Проведен анализ общей заболеваемости АНЦА-СВ взрослого населения в абсолютных (общее число зарегистрированных больных ≥ 18 лет) и относительных (число больных на 100 тыс. взрослого населения за соответствующий период) показателях в целом в Российской Федерации, в восьми ФО и трех регионах в соответствии с климатическими условиями и географической широтой (Северный, Центральный и Южный). Проанализирована частота выполнения прижизненного морфологического исследования почки и/или слизистой оболочки полости носа для подтверждения диагноза АНЦА-СВ.

Результаты и обсуждение. По данным ННИИОЗ им. Н.А. Семашко, за 2022 и 2023 гг. выявлено 1785 пациентов с АНЦА-СВ, общая заболеваемость гранулематозом с полиангиитом (ГПА) в Российской Федерации за 2022–2023 гг. варьировалась от 2,63 до 1,86 на 100 тыс. взрослого населения, микроскопическим полиангиитом (МПА) — от 0,79 до 1,11 и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА) — от 1,16 до 0,98. Наибольшая заболеваемость взрослого населения АНЦА-СВ и максимальный темп ее убыли выявлены при ГПА (–29,28%) и ЭГПА (–15,52%), а максимальный прирост — при МПА (40,51%) в Северном регионе. Обращает на себя внимание существенное различие этих показателей в ФО. По данным НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз АНЦА-СВ подтвержден у 506 пациентов, преимущественно у женщин (63%), проживающих в Центральном регионе ($p < 0,001$). Наблюдался гендерный градиент АНЦА-СВ в зависимости от региона. У 67 (13,2%) АНЦА-негативных больных с атипичной картиной АНЦА-СВ чаще проводилось прижизненное морфологическое исследование почки (71,6%), чем слизистой оболочки полости носа (28,3%), $p < 0,001$.

Заключение. Пилотное исследование позволило выявить особенности общей заболеваемости и гендерных различий нозологических форм АНЦА-СВ в регионах и ФО, а также низкую частоту проведения прижизненного морфологического исследования почки/слизистой оболочки полости носа у данной когорты, что требует более углубленного изучения факторов, влияющих на анализируемые показатели.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит; заболеваемость; гендер; Российская Федерация; федеральные округа; биопсия почки.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Дацина АВ, Тарасова ГМ, Шукан ЕЮ, Ли́ла АМ. К вопросу об эпидемиологии васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, у взрослого населения России. Современная ревматология. 2025;19(3):48–55. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-48-55

On the epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the adult population of Russia

Egorova O.N.^{1,2}, Dacina A.V.¹, Tarasova G.M.¹, Shukan E.Yu.³, Lila A.M.^{1,4}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow; ⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²61/2, Schepkina Street, 129110 Moscow, Russia;
³12, Vorontsovo Pole Street, Build. 1, Moscow 105064, Russia;
⁴2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia

Objective: to assess the trends in overall incidence and the distribution of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis (AAV) in the adult population in federal district and across the Russian Federation during 2022–2023, based on data from the Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Material and methods. The study is based on data collected via a federal-level inquiry addressed to regional healthcare departments concerning the organization of care and drug provision for patients with AAV in 2022–2023. The responses were qualitatively and quantitatively analyzed by experts from the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health (Semashko NRIPH). Additionally, a retrospective single-center study was conducted involving adult patients (≥ 18 years) with AAV who received outpatient or inpatient care at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Nasonova RIR) from September 1, 2020, to October 1, 2024, with data obtained from the “Interin” system. Incidence was analyzed in absolute (the total number of registered patients aged ≥ 18) numbers and relative numbers (per 100,000 adult population) across Russia, in eight federal districts, and three climate/geography-based regions (Northern, Central, Southern). The frequency of antemortem kidney and/or nasal mucosa biopsy for diagnosis of AAV was also assessed.

Results and discussion. According to Semashko NRIPH, a total of 1,785 AAV patients were identified during 2022–2023. The national incidence of granulomatosis with polyangiitis (GPA) ranged from 2.63 to 1.86 per 100,000, microscopic polyangiitis (MPA) from 0.79 to 1.11, and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) from 1.16 to 0.98. The greatest incidence and maximal rate of decrease was seen in GPA (–29.28%) and EGPA (–15.52%), while MPA showed a maximal increase in incidence (+40.51%) in the Northern region. Substantial differences were noted across federal districts.

Based on data from the Nasonova RIR, AAV was confirmed in 506 patients, most of whom were women (63%) from the Central region ($p < 0.001$), with a gender gradient by region. Among 67 (13.2%) ANCA-negative patients with atypical presentations, kidney biopsy was more commonly performed (71.6%) than nasal mucosa biopsy (28.3%), $p < 0.001$.

Conclusion. This pilot study revealed regional and gender-related differences in AAV incidence across Russia, as well as low frequency of antemortem biopsy of kidney/nasal mucosa. These findings warrant further in-depth investigation into factors influencing these trends.

Keywords: ANCA-associated vasculitis; incidence; gender; Russian Federation; federal districts; kidney biopsy.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Datsina AV, Tarasova GM, Shukan EYu, Lila AM. On the epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the adult population of Russia. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):48–55.
DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-48-55

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) — первичные системные васкулиты (СВ), поражающие в основном мелкие и средние сосуды. Сходство клинических и морфологических признаков, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) к протеиназе 3 (аПР3) или миелопероксидазе (аМПО), лежит в основе классификации нозологических форм АНЦА-ассоциированных СВ (АНЦА-СВ). Тем не менее каждое из этих заболеваний имеет свои особенности. Так, для ГПА характерно выявление аПР3, поражение пазух носа, легких и почек, реже орбит. При МПА обычно определяются аМПО АНЦА и более тяжелое течение гломерулонефрита, чем при ГПА, полиневропатия, поражение кожи, реже легких. ЭГПА имеет некоторые общие черты с другими АНЦА-СВ, однако все больше данных свидетельствует о том, что это отдельное заболевание с уникальным патогенезом, особенностями клинической картины (бронхиальная астма, эозинофилия, периферическая невропатия, в 30% случаев наличие АНЦА, преимущественно аМПО) и терапевтическими подходами [1].

Поражение почек при АНЦА-СВ является частым и наиболее распространенным предиктором летальности. Биопсия остается «золотым стандартом» диагностики ГПА/МПА,

и ее выполнение настоятельно рекомендуется многими экспертами [2–4]. Вместе с тем она может быть проведена не у каждого пациента, при этом начало лечения не должно откладываться в ожидании гистологического исследования [2, 5]. Роль биопсии особенно важна при отрицательном результате определения АНЦА и локальной форме ГПА.

Без лечения прогноз заболевания неблагоприятный, назначение иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) улучшает выживаемость. Согласно данным эпидемиологических исследований, глобальная распространенность АНЦА-СВ составляет 48–184 случая на 1 млн пациенто-лет [6, 7]. Пик заболеваемости приходится на возраст 45–55 лет в итальянской когорте [8] и на 65–74 лет в когорте Великобритании [9]. В последние два-три десятилетия наблюдается сдвиг заболеваемости ГПА и МПА в сторону более старшего возраста [10]. АНЦА-СВ также может развиваться у детей, но эпидемиологические данные недостаточно изучены. Первичный васкулит в детском возрасте диагностируется у 3% больных, госпитализированных в педиатрические ревматологические отделения, преимущественно это ГПА с распространенностью от 0,88 до 1,8 на 1 млн пациенто-лет [11]. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе показано, что глобальная заболеваемость АНЦА-СВ достигает 17,2 случая на 1 млн пациенто-лет (13,3–

21,6), заболеваемость ГПА — 9,0, МПА — 5,9 и ЭГПА — 1,7 [12]. Однако существует значительная географическая вариативность заболеваемости АНЦА-СВ. Так, данная патология чаще встречается у европеоидных и азиатских народов и реже — у афроамериканцев. Кроме того, отмечены географические различия в спектре заболеваний: ГПА с аПРЗ регистрируется преимущественно у европеоидных мужчин в возрасте 35–50 лет, особенно в Северной Европе, в то время как МПА с аМПО — в Южной Европе и азиатских регионах, при этом мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, однако на момент диагностики заболевания они на 10 лет старше, чем пациенты с ГПА [7, 13]. Эпидемиологические данные, касающиеся АНЦА-СВ, в Российской Федерации существенно ограничены [14, 15].

Цель исследования — оценить динамику общей заболеваемости АНЦА-СВ взрослого населения Российской Федерации за 2022–2023 гг. и структуру этой патологии, по данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), в федеральных округах (ФО) и в целом в Российской Федерации.

Материал и методы. В работе использованы данные мониторинга, полученные в результате обработки ответов на федеральный запрос в исполнительные органы субъектов Российской Федерации в сфере организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с АНЦА-СВ за 2022–2023 гг. экспертами ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (ННИИОЗ им. Н.А. Семашко). В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включали взрослых (≥ 18 лет) пациентов с АНЦА-СВ, проходивших, по данным системы «Интерин», амбулаторное или стационарное лечение в НИИР им. В.А. Насоновой с 1 сентября 2020 г. по 1 октября 2024 г. Диагноз АНЦА-СВ был установлен в соответствии с классификационными критериями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и ACR (American College of Rheumatology) 1990 и/или 2022 гг. и/или определением, принятым на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [3, 4, 16–18]. Из исследования были исключены пациенты, у которых отсутствовали необходимые данные для верификации диагноза АНЦА-СВ.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Проведен анализ общей заболеваемости АНЦА-СВ взрослого населения в абсолютных (общее число зарегистрированных больных ≥ 18 лет) и относительных (число больных на 100 тыс. взрослого населения в соответствующий период) показателях в целом в Российской Федерации, в восьми ФО и трех регионах в соответствии с климатическими условиями и географической широтой (Северный, Центральный и Южный) [19–21]. Помимо общеклинического обследования, у всех больных определяли содержание глюкозы, трансаминаз, общего белка с фракциями, креатинина, мочевины, СРБ, аПРЗ, аМПО, антинуклеарного фактора, ревматоидного фактора. Для диагностики патологии легких, придаточных пазух носа и орбит выполняли мультиспиральную компьютерную томографию. Проанализирована частота проведения прижизненного морфологического исследования почки и/или слизистой оболочки полости носа для подтверждения диагноза АНЦА-СВ.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., USA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По материалам экспертов ННИИОЗ им. Н.А. Семашко, за 2022–2023 гг. выявлено 1785 пациентов с АНЦА-СВ. Общая заболеваемость ГПА в Российской Федерации за 2022 г. составила 0,36 на 100 тыс. взрослого населения, МПА — 0,09 и ЭГПА — 0,13, а в 2023 г. — 0,10; 0,03 и 0,04 соответственно. Наибольшая заболеваемость взрослого населения АНЦА-СВ и максимальный темп ее убыли выявлены при ГПА (–29,28%) и ЭГПА (–15,52%), а максимальный прирост — при МПА (40,51%) в Северном регионе (табл. 1). Минимальная заболеваемость за 2022 и 2023 гг. ГПА (0,49 и 0,61) и ЭГПА (0,13 и 0,18) зафиксирована в Центральном, а МПА (0,15 и 0,18 соответственно) — в Южном и Центральном регионах.

Наибольшие показатели общей заболеваемости в 2022 и 2023 гг. ГПА (1,09 и 1,16 соответственно) и ЭГПА (0,46 и 0,49) зарегистрированы в Южном ФО, тогда как МПА — в Сибирском (0,18) и Приволжском ФО (0,61), наименьшие — в Северо-Кавказском, Дальневосточном и Центральном ФО. Самый высокий темп прироста первичной заболеваемости взрослого населения МПА (1120%) и ЭГПА (85,71%) наблюдался в Приволжском, а ГПА (200%) — в Северо-Кавказском ФО. В то же время значимый темп убыли заболеваемости АНЦА-СВ отмечен в Центральном ФО, причем ГПА и ЭГПА — в Северо-Западном (–40 и –31,25% соответственно) и Сибирском (–64,52 и –14,29%; см. табл. 1) ФО.

За анализируемый период в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом СВ было направлено 1856 пациентов, из них 587 с АНЦА-СВ. В результате комплексного обследования в стационарных (49% случаев) и амбулаторных (51%) условиях диагноз АНЦА-СВ подтвержден у 511 пациентов, в том числе у 506 из Российской Федерации и у 5 из других стран СНГ: Кыргызской Республики (ГПА — 2 и МПА — 1), Республики Таджикистан и Республики Молдова (ГПА — по 1 пациенту).

Согласно классификационным критериям EULAR/ACR и определению, принятому на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [3, 4, 16–18], в 399 (78,8%) случаях верифицирован ГПА, в 96 (19%) — МПА и в 11 (2,1%) — ЭГПА (табл. 2). Данные ННИИОЗ им. Н.А. Семашко за 2022 и 2023 гг. подтвердили превалирование пациентов с ГПА (61 и 58,7% соответственно; $p < 0,001$), в то же время в 2022 г. ЭГПА регистрировался значимо чаще, чем МПА ($p < 0,001$).

По материалам НИИР им. В.А. Насоновой, дебют ГПА значимо чаще наблюдался в молодом ($36,4 \pm 4,7$ года), а ЭГПА и МПА — в среднем ($52,3 \pm 13,7$ и $56,3 \pm 9,6$ года соответственно; $p = 0,02$; см. табл. 2) возрасте. В первые 6 мес диагноз АНЦА-СВ был установлен только у 201 (37,7%) пациента, преимущественно с ГПА (73,1%; $p < 0,001$), чаще в Центральном, Приволжском и Сибирском ФО ($p = 0,02$).

Среди больных АНЦА-СВ, наблюдавшихся в НИИР им. В.А. Насоновой, женщин было несколько больше, чем мужчин (соотношение мужчины/женщины — 1:1,6; $p = 0,001$; см. табл. 2). ЭГПА и ГПА чаще диагностировали у женщин (в 72,7 и 66,1% случаев соответственно; $p < 0,001$), тогда как МПА — у мужчин (53,1%; $p < 0,02$; см. табл. 2). Интересно, что ГПА значимо чаще регистрировался у женщин (средний возраст — $41,08 \pm 4,7$ года) в Северном (88,8%) и Центральном

Таблица 1. Общая заболеваемость АНЦА-СВ в регионах и ФО Российской Федерации, по данным мониторинга за 2022–2023 гг. экспертами ННИИОЗ им. Н.А. Семашко (n=1785)
Table 1. Overall incidence of AAV by region and federal district of the Russian Federation, based on 2022–2023 monitoring data by experts from the Semashko NRIPIH (n=1785)

Регион и субъекты РФ	Заболеваемость на 100 тыс. взрослого населения					Темп прироста/убыли, %			
	ГПА (n=524)	МПА (n=140)	ЭГПА (n=195)	ГПА (n=544)	МПА (n=166)	ЭГПА (n=216)	ГПА	МПА	ЭГПА
Северный регион	2,63	0,79	1,16	1,86	1,11	0,98	-29,28	40,51	-15,52
Центральный регион	0,49	0,17	0,13	0,61	0,18	0,18	24,49	5,88	38,46
Южный регион	1,11	0,15	0,46	1,18	0,18	0,52	6,31	20	13,04
Центральный ФО	0,26	0,14	0,08	0,03	0,01	0,01	-88,46	-92,86	-87,5
Северо-Западный ФО	0,35	0,05	0,16	0,21	0,13	0,11	-40	160	-31,25
Северо-Кавказский ФО	0,01	–	–	0,03	–	0,04	200	–	–
Южный ФО	1,09	0,15	0,46	1,16	0,18	0,49	6,42	20	6,52
Приволжский ФО	0,32	0,05	0,07	0,33	0,61	0,13	3,13	1120	85,71
Уральский ФО	0,20	0,03	0,08	0,32	0,03	0,09	60	0	12,5
Сибирский ФО	0,31	0,18	0,14	0,11	0,21	0,12	-64,52	16,67	-14,29
Дальневосточный ФО	0,18	0,01	0,06	0,14	0,01	0,06	-22,22	0	0

(66,5%) регионах, а у мужчин (средний возраст – 46,5±3,9 года) – в Южном (40,5%), $p=0,02$. Вместе с тем МПА значимо чаще встречался у мужчин (средний возраст – 49,2±6,1 года) в Северном регионе (62,5%; $p<0,001$), а у женщин (54,7±6,1 года) – в Южном (57,1%; $p<0,01$). Примечательно, что ЭГПА не обнаружен в Северном регионе, но в Центральном регионе он чаще выявлялся у мужчин (55,5%; средний возраст – 47,2±5,3 года), а в Южном – у женщин (у 100%, средний возраст – 57,5±4,2 года), $p<0,02$ (табл. 3).

Мы отметили, что в НИИР им. В.А. Насоновой значимо чаще наблюдались пациенты с ГПА, которые проживали в Центральном, Южном, Северо-Кавказском и Приволжском ФО, тогда как из Северо-Западного и Дальневосточного ФО поступило минимальное количество больных с данной патологией ($p<0,001$), что, вероятно, обусловлено наличием в этих регионах ревматологических центров. Интересно, что большинство мужчин с данной патологией были из Южного и Северо-Кавказского ФО ($p<0,001$; см. табл. 3). Больные с МПА чаще проживали в Центральном, реже – в Сибирском ФО, не было пациентов из Дальневосточного ФО. ЭГПА наиболее часто регистрировался в Центральном ФО, преимущественно у мужчин (55,5%) и не обнаружен в Северо-Западном, Приволжском, Уральском, Сибирском и Дальневосточном ФО (см. табл. 3).

В НИИР им. В.А. Насоновой эпителиальная специфичность АНЦА была изучена у всех пациентов, гиперпродукция аПРЗ встречалась чаще, чем аМПО (68,5 и 17,3% соответственно; $p<0,01$). У 3 (0,5%) пациентов одновременно выявлялись аПРЗ и аМПОа. При ГПА в подавляющем большинстве случаев обнаруживались аПРЗ (86%), а при МПА – аМПО (88,5%; $p=0,001$). У 4 из 11 больных ЭГПА определялись аМПО (45,4%). АНЦА не выявлены у 65 (13%) пациентов: у 52 (80%) с ГПА, у 7 (11%) с ЭГПА и у 6 (9,2%) с МПА. Клиническая картина ГПА у АНЦА-негативных больных соответствовала локальной форме, которая характеризовалась изолированным поражением ЛОР-органов и/или глаз, и встречалась преимущественно у женщин (85,1%). АНЦА-негативный вариант МПА несколько чаще диагностировался у мужчин (63,6%). Для ЭГПА тест на АНЦА не является специфичным или чувствительным, что и было подтверждено в настоящем исследовании (см. табл. 2).

У 68,3% пациентов, преимущественно с МПА (93%), выявлено поражение почек с протеинурией $>0,2$ г/сут, гематурией (эритроцитурия/макрогематурия) и повышением содержания сывороточного креатинина >125 мкмоль/л (см. табл. 2). У 67 (13,2%) негативных по АНЦА больных и/или с атипичной картиной АНЦА-СВ (см. табл. 2) чаще проводилось прижизненное морфологическое исследование почки (71,6%), чем слизистой оболочки полости носа (31,3%; $p<0,001$), причем в 67,2% случаев эти исследования осуществлялись по месту жительства больных в Центральном, Приволжском, Уральском и Сибирском ФО. Преимущественно гистологическое исследование выполнялось у пациентов с МПА (14,5%) и ГПА (12,7%) и значимо чаще – биопсия почки, чем слизистой оболочки полости носа и кожи (14,5 и 8,5% соответственно; $p=0,03$). Для ве-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с АНЦА-СВ, наблюдавшихся в НИИР им В.А. Насоновой (n=506)
Table 2. General characteristics of the patients with AAV followed at the Nasonova RIR (n=506)

Показатель	ГПА (n=399)	МПА (n=96)	ЭГПА (n=11)
Мужчины	135 (33,8)	51 (53,1)	3 (27,2)
Женщины	264 (66,1)	45 (46,8)	8 (72,7)
Возраст на момент установления диагноза, годы, M±SD	36,4±15,7	52,3±13,7	48,2±9,2
Обследование: стационарное	184 (46,1)	57 (57,5)	7 (63,6)
амбулаторное	215 (53,8)	39 (39,3)	4 (36,3)
аПРЗ	343 (86)	4 (4,1)	—
аМПО	3 (0,7)	81 (84,3)	4 (45,4)
аМПО + аПРЗ	1 (0,2)	2 (2)	—
АНЦА-	52 (13)	6 (6,2)	7 (63,6)
Поражение почек	254 (63,6)	89 (93)	3 (27,2)
Прижизненное морфологическое исследование: почки	34 (8,5)	14 (14,5)	—
слизистая оболочка полости носа	19 (4,7)	—	2 (18,1)
Лечение:			
РТМ	304 (76,1)	74 (77)	5 (45,4)
меполизумаб	—	—	3 (27,2)
ЦФ до терапии ГИБП	290 (72,6)	56 (58,3)	—
ММФ	35 (8,7)	17 (17,7)	—
АЗА	49 (12,2)	5 (5,2)	1 (9)
МТ	11 (2,7)	—	2 (18,1)
монотерапия ГК	—	—	—

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе.

рификации локальной формы ГПА (4,2%) и ЭГПА (18,1%) использовалось морфологическое исследование слизистой оболочки полости носа (см. табл. 2).

Все пациенты, наблюдаемые в НИИР им. В.А. Насоновой, принимали глюкокортикоиды (ГК). 75,6% больных АНЦА-СВ, преимущественно из Центрального, Северо-Западного, Северо-Кавказского, Приволжского и Южного ФО, получали ритуксимаб (РТМ). Меполизумаб был назначен 3 пациентам с ЭГПА из Центрального ФО. Цитостатики до назначения РТМ применяли 74% больных (см. табл. 2), в большинстве случаев (68,3%) — циклофосфамид (ЦФ; медиана суммарной дозы — от 3 [0,2; 1] до 7 [1,5; 3] г), 10,2% пациентов использовали микофенолата мофетил (ММФ; 1,5–2 г/сут), 10,6% — азатиоприн (АЗА; 100–150 мг/сут) и 2,3% — метотрексат (МТ; 15–20 мг/нед). У 3,3% пациентов, главным образом с МПА (2,3%), проводилось сочетанное лечение РТМ и ММФ.

Обсуждение. Результаты пилотного эпидемиологического исследования свидетельствуют о масштабности проблемы АНЦА-СВ для нашей страны. Настоящая работа позволила составить «портрет» патологии с общей заболеваемостью в Российской Федерации за 2022–2023 гг.: преимущественно выявлялся ГПА (2,63–1,86 на 100 тыс. взрослого населения), несколько реже — МПА (0,79–1,11) и ЭГПА (1,16–0,98; см. табл. 1). Наибольший темп прироста общей заболеваемости взрослого населения отмечен по МПА (137,70%), тогда как наибольший темп ее убыли — по ЭГПА (-16%) и ГПА (-13,71%). Медиана возраста дебюта болезни составила 41 [18; 77] год, а верифицировать диагноз в первые 6 мес удалось только в 37,7% случаев.

В исследованиях конца XX в., посвященных АНЦА-СВ, сообщалось о пике заболеваемости в возрасте 65–74 лет в Великобритании и Финляндии [9, 22]. По данным на начало XXI в., в Великобритании пиковый возраст заболеваемости АНЦА-СВ составил 55–69 лет (скорректированный коэффициент заболеваемости — 6,8; 95% ДИ 4,9–9,6), что, вероятно, связано с большей возможностью определения АНЦА [23]. В Индии средний возраст начала заболевания — 40 лет, а в Японии — 65 лет [24]. Ретроспективное исследование с использованием большой национальной базы данных Китая показало, что распространенность заболевания достигает 0,25 случая на 1000 стационарных пациентов, а средний возраст на момент установления диагноза — 60,0±15,6 года [25]. Заболеваемость АНЦА-СВ в возрасте от 0 до 17 лет составляет 0,45 на 1 млн пациенто-лет во Франции [26] и 3,2 на 1 млн пациенто-лет в Швеции [27].

Многочисленные данные свидетельствуют о большей частоте АНЦА-СВ у мужчин, чем у женщин (от 1,07:1 до 1,48:1) [28–30]. Однако, по нашим наблюдениям, эта патология преобладала у женщин (63%), которые значимо чаще проживали в Центральном регионе России ($p<0,001$), что, возможно, обусловлено лучшей территориальной доступностью обследования и лечения в НИИР им. В.А. Насоновой.

В Европе общая распространенность АНЦА-СВ примерно одинакова в разных популяциях, однако соотношение числа больных ГПА и МПА меняется в зависимости от региона. В северных европейских популяциях ГПА встречается чаще, чем МПА, а в южных чаще выявляется МПА [31–33]. Пятилетняя распространенность ГПА в Южной Австралии выше,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

чем в том же широтном регионе Новой Зеландии, что может быть обусловлено различными факторами окружающей среды. J.L. O'Donnell и соавт. [34] из Новой Зеландии описали положительный градиент (различие) заболеваемости ГПА с севера на юг. Это подтверждает гипотезу о том, что риск заболеваемости, зависящий от географической широты, может быть идентичным в обоих полушариях Земли. В юго-восточной Австралии ГПА встречается чаще, чем в Южной Европе, в то время как при МПА наблюдается обратная ситуация. [33–35]. Данные о заболеваемости в Индии ограничены, однако серии случаев свидетельствуют о более частом выявлении ГПА, чем МПА [24].

Версию зависимости заболеваемости АНЦА-СВ от географической широты мы решили проверить с использованием данных ежегодных статистических материалов экспертов ННИИОЗ им Н.А. Семашко за 2022–2023 гг. Так, максимальная общая заболеваемость ГПА, ЭГПА и МПА отмечалась в Северном регионе и наименьшая — в Центральном (см. табл. 1). При этом наибольший темп убыли заболеваемости взрослого населения с ГПА (–29,28%) и ЭГПА (–15,52%) зарегистрирован в Северном регионе ($p < 0,002$), тогда как ее максимальный прирост по ГПА (24,49%) и ЭГПА (38,46%) — в Центральном ($p < 0,001$), а МПА (20%) — в Южном ($p < 0,02$). При анализе общей заболеваемости в ФО за 2 года выявлена высокая частота ГПА (2,25 на 100 тыс. взрослого населения) и ЭГПА (0,98) в Южном, а МПА (0,39) — в Северном регионе ($p = 0,02$). Наибольший темп прироста заболеваемости взрослого населения МПА (1120%) и ЭГПА (85,71%) отмечен в Приволжском ($p < 0,001$), а ГПА (200%) — в Северо-Кавказском ФО ($p < 0,001$). Значимый темп убыли заболеваемости взрослого населения всеми нозологическими формами АНЦА-СВ наблюдался в Центральном, а ГПА и ЭГПА — в Северо-Западном и Сибирском ФО (см. табл. 1), что, вероятно, обусловлено появлением в анализируемый период инфекции COVID-19.

Таким образом, представленные данные не подтвердили гипотезу о градиенте заболеваемости АНЦА-СВ в Российской Федерации. Вероятно, это обусловлено тем, что основная зона расселения, которая составляет около 30% площади страны, включает Центральный, Южный, Северо-Кавказский и Приволжский ФО, где проживает свыше 72% населения.

Однако, по данным НИИР им. В.А. Насоновой, отмечен положительный гендерный градиент у мужчин с ГПА и у женщин с МПА из Северного региона по сравнению с Южным (11,1 против 40,5% и 37,5 против 57,1% соответственно; $p < 0,002$). Обратная закономерность наблюдалась у женщин с ГПА и у мужчин с МПА, у которых в Северном регионе патология верифицировалась значимо чаще, чем в Южном (в 88,8 против 59,4% и в 62,5 против 42,8% случаев соответственно; $p < 0,01$). При ЭГПА выделить данную закономерность не удалось, вероятно, из-за небольшого количества пациентов (см. табл. 3). Для получения более корректных данных требуется проведение многоцентрового исследования.

Клиническая симптоматика также различается в зависимости от страны проживания пациентов с АНЦА-СВ. Верхние дыхательные пути (ВДП) и легкие наиболее часто поражаются у пациентов с ГПА из разных географических регионов. Локальная форма ГПА встречается в 79–91% случаев в различных когортах из Азии, за исключением китайских пациентов, у которых вовлечение ВДП отмечено только в 50% наблюдений [36–39]. Наши данные согласуются

Таблица 3. Структура АНЦА-СВ в регионах и ФО Российской Федерации, по данным НИИР им. В.А. Насоновой (n=506), n (%)
Table 3. Structure of AAV across regions and federal districts of the Russian Federation, based on data from the Nasonova RIR (n=506), n (%)

Регион и субъекты РФ	ГПА (n=399)	МПА (n=96)	ЭГПА (n=11)
Северный регион:			
мужчины	3 (11,1)	5 (62,5)	—
женщины	24 (88,8)	3 (37,5)	—
всего	27 (6,7)	8 (8,3)	—
Центральный регион:			
мужчины	89 (33,4)	40 (54)	5 (55,5)
женщины	177 (66,5)	34 (45,9)	4 (44,4)
всего	266 (66,6)	74 (77)	9 (81,8)
Южный регион:			
мужчины	43 (40,5)	6 (42,8)	—
женщины	63 (59,4)	8 (57,1)	2 (100)
всего	106 (26,5)	14 (14,5)	2 (18,1)
Центральный ФО:			
мужчины	74 (34,1)	36 (52,9)	5 (55,5)
женщины	143 (65,8)	32 (47)	4 (44,4)
всего	217 (54,3)	68 (71)	9 (82)
Северо-Западный ФО:			
мужчины	2 (33,3)	2 (66,6)	—
женщины	4 (66,6)	1 (33,3)	—
всего	6 (1,5)	3 (3,1)	—
Северо-Кавказский ФО:			
мужчины	18 (35,2)	4 (66,6)	—
женщины	33 (64,7)	2 (33,3)	1 (100)
всего	51 (12,7)	6 (6,2)	1 (9)
Южный ФО:			
мужчины	25 (45,4)	2 (25)	—
женщины	30 (54,5)	6 (75)	1 (100)
всего	55 (13,7)	8 (8,3)	1 (9)
Приволжский ФО:			
мужчины	15 (30,6)	4 (66,6)	—
женщины	34 (69,4)	2 (33,3)	—
всего	49 (12,2)	6 (6,2)	—
Уральский ФО:			
мужчины	1 (16,6)	2 (50)	—
женщины	5 (83,3)	2 (50)	—
всего	6 (1,5)	4 (4,1)	—
Сибирский ФО:			
мужчины	—	1 (100)	—
женщины	9 (100)	—	—
всего	9 (2,2)	1 (1)	—
Дальневосточный ФО:			
мужчины	—	—	—
женщины	6 (100)	—	—
всего	6 (1,5)	—	—

с результатами китайских авторов. Поражение легких при АНЦА-СВ определяется у 66–77% пациентов в исследованиях из Индии, Китая и Кореи, в то время как в Японии отмечалась более высокая частота легочных проявлений (до 85%) [36–40].

К наиболее прогностически значимым клиническим признакам АНЦА-СВ относится поражение почек — АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН). В Великобритании и Японии выявлена высокая распространенность

АНЦА-ГН [41]. К. Yamagata и соавт. [41] продемонстрировали, что поражение почек при данной патологии в Японии в 88,1% случаев ассоциировано с МПА и аМПО, в то время как в Европе только у 50% пациентов выявлены аМПО и у 33,3% — аПРЗ. Аналогичные данные были получены и в нашем исследовании. По сравнению с работами европейских авторов в индийских и корейских исследованиях поражение почек наблюдалось реже — у 33–51% пациентов, тогда как в Японии — у 65%, что совпадает с показателями в европейских странах [36–38].

В Китае и Японии выявлено значительное преобладание МПА и аМПО, на которые приходилось около 80% случаев АНЦА-СВ, в отличие от более высокой распространенности ГПА и ПРЗ-АНЦА в европеоидной популяции и у пациентов из Индии и Кореи [24, 25, 41, 42]. Наши данные подтвердили эти результаты с превалированием пациентов с ГПА (78,8%) и аПРЗ (68,5%).

Наибольшую трудность представляет распознавание изолированных форм АНЦА-СВ, при которых титры АНЦА в сыворотке крови не повышаются. По данным НИИР им. В.А. Насоновой, у 65 пациентов с «серонегативным» вариантом АНЦА-СВ преобладала локальная форма ГПА (80%; см. табл. 2). Часто именно эта группа больных требует проведения биопсии слизистой оболочки полости носа, реже

почки, что имеет ключевое значение для диагностики АНЦА-СВ и своевременного начала лечения. Некоторые исследователи рекомендуют выполнение биопсии даже макроскопически неизменной слизистой оболочки полости носа для подтверждения/опровержения диагноза у пациентов с повышенным титром АНЦА при отсутствии четких признаков поражения ВДП [43].

Заключение. За последние два десятилетия изучение эпидемиологии АНЦА-СВ продемонстрировало различия в заболеваемости и клинических особенностях патологии в разных странах мира. В нашем исследовании проанализирована общая заболеваемость, темп ее прироста/убыли у взрослого населения и гендерные особенности в зависимости от географического региона и ФО Российской Федерации. Прижизненное морфологическое исследование почки и/или слизистой оболочки полости носа проводится небольшому количеству пациентов, несмотря на рекомендации EULAR и ACR. Российская Федерация — многонациональная страна, и коренные народы, проживающие на территории входящих в ее состав субъектов, могут иметь особенности распространения, гендерного состава и течения АНЦА-СВ, что требует разработки национальной программы для комплексного подхода к изучению данной патологии на государственном уровне.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev.* 2023 Jan;22(1):103219. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103219.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):30–47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
- Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of associations for rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Mar;74(3):393–399. doi: 10.1002/art.41986. Epub 2022 Feb 2.
- Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum.* 2022 Mar;74(3):400–406. doi: 10.1002/art.41983. Epub 2022 Feb 2.
- Chevet B, Cornec D, Moura MC, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2023 May 2; 62(5):1787–1803. doi: 10.1093/rheumatology/keac623.
- Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30 Suppl 1:i14–22. doi: 10.1093/ndt/gfv022.
- Geetha D, Jefferson JA. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):124–137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031. Epub 2019 Jul 26.
- Berti A, Caporali R, Montecucco C, et al. Aging in primary systemic vasculitis: implications for diagnosis, clinical manifestations, and management. *Drugs Aging.* 2019 Jan; 36(1):53–63. doi: 10.1007/s40266-018-0617-4.
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000 Feb;43(2):414–9. doi: 10.1002/1529-0131(200002)43:2<414::AID-ANR23>3.0.CO;2-0.
- Rathmann J, Segelmark M, Englund M, Mohammad AJ. Stable incidence but increase in prevalence of ANCA-associated vasculitis in southern Sweden: a 23-year study. *RMD Open.* 2023 Mar;9(1):e002949. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002949.
- Jariwala M, Laxer RM. Childhood GPA, EGPA, and MPA. *Clin Immunol.* 2020 Feb; 211:108325. doi: 10.1016/j.clim.2019.108325. Epub 2019 Dec 11.
- Redondo-Rodriguez R, Mena-Vazquez N, Cabezas-Lucena AM, et al. Systematic review and metaanalysis of worldwide incidence and prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis. *J Clin Med.* 2022 May 4;11(9):2573. doi: 10.3390/jcm11092573.
- Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 May 1;59 (Suppl 3):iii42–iii50. doi: 10.1093/rheumatology/keaa089
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–39.
- [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2018;46(1):32–39. (In Russ.)].
- Шилкина НП, Дряженкова ИВ. К вопросу об эпидемиологии системных васкулитов. В кн.: Сборник тезисов II Всероссийской конференции ревматологов «Социальные аспекты ревматических заболеваний». Воронеж; 2006. С. 124.
- [Shilkina NP, Dryazhenkova IV. On the epidemiology of systemic vasculitis. In: Collection of abstracts of the II All-Russian Conference of Rheumatologists "Social aspects of rheumatic diseases". Voronezh; 2006. P. 124].
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug; 33(8):1101–7. doi: 10.1002/art.1780330807.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1094–100. doi: 10.1002/art.1780330806.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715.
- <https://www.garshinka.ru/faq/kakoi-moi-region-uznyi-centralnyi-ili-severnyi>
- https://ru.ruwiki.ru/wiki/Федеральные_округа_Российской_Федерации
- <https://ru.m.wikipedia.org/wiki/>

- %D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8
22. Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M. Incidence of Wegener's granulomatosis in Finland 1981–2000. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 May-Jun;26 (3 Suppl 49):S81-5.
 23. Pearce FA, Grainge MJ, Lanyon PC, et al. The incidence, prevalence and mortality of granulomatosis with polyangiitis in the UK. Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56(4):589-596. doi: 10.1093/rheumatology/kew413.
 24. Naidu GSRSNK, Misra DP, Rath M, Sharma A. Is granulomatosis with polyangiitis in Asia different from the West? *Int J Rheum Dis*. 2019 Jan;22 Suppl 1:90-94. doi: 10.1111/1756-185X.13398.
 25. Li J, Cui Z, Long JY et al. The frequency of ANCA-associated vasculitis in a national database of hospitalized patients in China. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 4;20(1):226. doi: 10.1186/s13075-018-1708-7.
 26. Sacri AS, Chambaraud T, Ranchin B, et al. Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Apr;30 Suppl 1:i104-12. doi: 10.1093/ndt/gfv011. Epub 2015 Feb 12.
 27. Mossberg M, Segelmark M, Kahn R, et al. Epidemiology of primary systemic vasculitis in children: a population-based study from southern Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2018 Jul;47(4):295-302. doi: 10.1080/03009742.2017.1412497. Epub 2018 Feb 7.
 28. Pearce FA, Lanyon PC, Grainge MJ, et al. Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1656-63. doi: 10.1093/rheumatology/kew232. Epub 2016 Jun 5.
 29. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayir GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug;35(8):2063-2071. doi: 10.1007/s10067-016-3232-y. Epub 2016 Mar 18.
 30. Berti A, Cornec D, Crowson CS, et al. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota (USA): a 20 year population-based study. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Dec;69(12):2338-2350. doi: 10.1002/art.40313.
 31. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Jan;18(1):22-34. doi: 10.1038/s41584-021-00718-8. Epub 2021 Dec 1.
 32. Ozguler Y, Esatoglu SN, Hatemi G. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2024 Jan 1;36(1):21-26. doi: 10.1097/BOR.0000000000000983. Epub 2023 Oct 5.
 33. Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, et al. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Oct;17(5):646-649. doi: 10.1007/s10157-012-0740-1
 34. O'Donnell JL, Stevanovic VR, Framp-ton C, et al. Wegener's granulomatosis in New Zealand: evidence for a latitude-dependent incidence gradient. *Intern Med J*. 2007 Apr;37(4):242-6. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01297.x.
 35. Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, O'Donnell JL. The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 May;45(5):624-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei259.
 36. Stamp LK, Chapman PT, Francis J, et al. Association between environmental exposures and granulomatosis with polyangiitis in Canterbury, New Zealand. *Arthritis Res Ther*. 2015 Nov 24;17:333. doi: 10.1186/s13075-015-0852-6.
 37. Sharma A, Naidu GSRSNK, Rath M, et al. Clinical features and long term outcomes of 105 granulomatosis with polyangiitis patients: a single centre experience from north India. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan;21(1):278-284. doi: 10.1111/1756-185X.13071.
 38. Kim HW, Kim JW, Im CH, et al. The clinicopathologic characteristics of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a retrospective study of 45 patients in Korea. *Mod Rheumatol*. 2013 Sep;23(5):864-71. doi: 10.1007/s10165-012-0754-2. Epub 2012 Sep 15.
 39. Ono N, Niino H, Ueda A, et al. Characteristics of MPO-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis: a retrospective multi-centre study in Japan. *Rheumatol Int*. 2015 Mar;35(3):555-9. doi: 10.1007/s00296-014-3106-z.
 40. Sharma A, Lakshman A, Nampoothiri RV, et al. Pulmonary and Ear, Nose and Throat (ENT) involvement in ANCA-associated vasculitis at diagnosis – Experience from a tertiary care centre in North India. *J Assoc Physicians India*. 2017 Oct;65(12):40-47.
 41. Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, et al. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Oct;17(5):646-649. doi: 10.1007/s10157-012-0740-1.
 42. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1916-20. doi: 10.1093/rheumatology/ker205. Epub 2011 Jul 28.
 43. Knopf A, Chaker A, Stark T, et al. Clinical aspects of granulomatosis with polyangiitis affecting the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Jan;272:185-93. doi: 10.1007/s00405-014-2973-y

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.04.2025/28.05.2025/30.05.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№/№ государственных заданий РК 125020501434-1).

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 research project (State Assignment №PK 125020501434-1).

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.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Шукан Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9813-7085>

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

Факторы, ассоциированные с болью на ранней стадии остеоартрита

Хальметова А.Р.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Алексеева Л.И.^{1,2},
Савушкина Н.М.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Стребкова Е.А.¹, Алексеева О.Г.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

Цель исследования — изучение основных факторов риска, ассоциированных с болью при остеоартрите (ОА) коленных суставов (КС) на ранних стадиях заболевания.

Материал и методы. В исследование включено 109 женщин 35–75 лет с жалобами на боль в КС длительностью не более 1 года и минимальными рентгенологическими изменениями (0–II стадия по Kellgren–Lawrence). На каждую пациентку заполнялась индивидуальная карта, включавшая антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку статуса больных по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), опросникам WOMAC, KOOS, DN4 и сопутствующие заболевания. Всем больным проводились стандартная рентгенография и УЗИ КС, лабораторное обследование.

Результаты и обсуждение. Каждая 6-я пациентка (15%) испытывала умеренную или сильную боль в КС (≥ 40 мм по ВАШ). Больные с интенсивной болью были старше, чем пациентки с болью в КС < 40 мм по ВАШ (медиана возраста — 52,5 [42; 62,5] и 44 [38; 52] года соответственно; $p=0,02$), имели больший индекс массы тела (28 [25; 31,6] и 24 [21; 28] кг/м²; $p=0,04$). Статистически значимые различия выявлены и при оценке тяжести течения ОА. Так, при наличии интенсивной боли отмечались более высокие, чем при менее выраженной боли, значения суммарного индекса WOMAC (медиана — 1245 [872; 1510] и 248 [90; 410] мм соответственно; $p<0,001$) и всех его составляющих, более низкая оценка состояния здоровья (60 [47; 80] и 29,5 [10; 50] мм; $p<0,001$), общего счета KOOS (44 [37; 67] и 79 [63; 88] %; $p<0,001$) и его составляющих, чаще выявлялся синовит при осмотре (50 и 13,9%; $p<0,001$) и в анамнезе (75 и 31,1%; $p=0,008$), значительно чаще определялись ограничение сгибания в КС (50 и 19,3%; $p=0,01$) и наличие остеофитов по данным УЗИ (50 и 10,75%; $p<0,001$), чаще диагностировался метаболический синдром (56,25 и 25,8%; $p=0,03$), наблюдалось большее число женщин в периоде менопаузы (68,75 и 35,48%; $p=0,01$).

Для прогнозирования риска боли ≥ 40 мм по ВАШ была создана дискриминантная модель, учитывающая функциональные нарушения по WOMAC, наличие метаболического синдрома, остеофитов по данным УЗИ и клинически значимого синовита. Точность модели, включающей основные факторы риска, составила 90,8%. Ее прогностическая способность была подтверждена ROC-анализом. Площадь под кривой составила 0,898 (95% доверительный интервал 0,794–1,002), что указывает на высокую прогностическую точность модели.

Заключение. Выраженная боль в КС на ранней стадии ОА взаимосвязана со степенью функциональной недостаточности по WOMAC, синовитом, определяемым клинически, наличием остеофитов по данным УЗИ и метаболическим синдромом. Указанные факторы риска и разработанная модель прогнозирования могут быть использованы для планирования индивидуальных профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ОА.

Ключевые слова: ранние стадии остеоартрита; факторы риска; боль.

Контакты: Алсу Рави́левна Хальметова; halmetova2017@yandex.ru

Для ссылки: Хальметова АР, Ли́ла АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Савушкина НМ, Кашеварова НГ, Стребкова ЕА, Алексеева ОГ. Факторы, ассоциированные с болью на ранней стадии остеоартрита. Современная ревматология. 2025;19(3):56–63.

DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-56-63

Factors associated with knee pain at early stages of osteoarthritis

**Khalmetova A.R.¹, Lila A.M.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Savushkina N.M.¹,
Kashevarova N.G.¹, Strebkova E.A.¹, Alekseeva O.G.¹**

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

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia

Objective: To investigate key risk factors associated with knee pain in early-stage osteoarthritis (OA).

Material and methods. The study included 109 women aged 35–75 years with knee pain lasting no more than one year and minimal radiographic changes (Kellgren–Lawrence grades 0–II). For each patient we filled in a personalized case form including anthropometric data, medical history, physical examination findings, pain and health status assessments using visual analog scale (VAS), and questionnaires

(WOMAC, KOOS, DN4), along with information on comorbidities. All participants underwent standard knee radiography, ultrasound examination, and laboratory testing.

Results and discussion. One in six patients (15%) reported moderate or severe knee pain (≥ 40 mm on VAS). Patients with more intense pain were older than those with VAS < 40 mm (median age 52.5 [42; 62.5] vs. 44 [38; 52] years; $p=0.02$) and had a higher body mass index (28 [25; 31.6] vs. 24 [21; 28] kg/m²; $p=0.04$). Statistically significant differences were also observed in OA severity: the high-pain group had higher WOMAC and all its components' scores (median 1245 [872; 1510] vs. 248 [90; 410] mm; $p<0.001$), lower self-rated health status (60 [47; 80] vs. 29.5 [10; 50] mm; $p<0.001$), lower KOOS total scores and its components' scores (44 [37; 67] vs. 79 [63; 88] %; $p<0.001$), and more frequent detection of synovitis on examination (50% vs. 19.3%; $p<0.001$) and in the past history (75% vs. 31.1%; $p=0.008$). Flexion restriction (50% vs. 19.3%; $p=0.01$), presence of osteophytes on ultrasound (50% vs. 10.75%; $p<0.001$), metabolic syndrome (56.25% vs. 25.8%; $p=0.03$), and post-menopausal status (68.75% vs. 35.48%; $p=0.01$) were also more frequent.

A discriminant model was developed to predict the risk of pain ≥ 40 mm on VAS, incorporating WOMAC functional limitations, presence of metabolic syndrome, ultrasound-detected osteophytes, and clinically significant synovitis. The model achieved an accuracy of 90.8%. Predictive performance was confirmed by ROC analysis (AUC=0.898, 95% CI 0.794–1.002), indicating high prognostic accuracy.

Conclusion. Severe knee pain at early stages of OA is associated with functional impairment according to WOMAC, clinical synovitis, ultrasound-detected osteophytes, and metabolic syndrome. These risk factors and the developed predictive model may be useful for planning individualized preventive and therapeutic strategies in OA patients.

Keywords: early-stage osteoarthritis; risk factors; pain.

Contact: Alsu Ravilevna Khalmetova; khalmetova2017@yandex.ru

For reference: Khalmetova AR, Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Savushkina NM, Kashevarova NG, Strebkova EA, Alekseeva OG. Factors associated with knee pain at early stages of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):56–63.

DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-56-63

Остеоартрит (ОА) коленного сустава (КС) является одной из ведущих причин инвалидизации и значительного снижения качества жизни у лиц трудоспособного возраста во всем мире, при этом в последнее десятилетие наблюдается значительный рост числа случаев заболевания. По прогнозам, к 2050 г. ОА будет страдать 1 млрд человек [1].

В последние годы значительно возрос интерес к изучению ранней стадии ОА, так как предполагается, что выявление и лечение заболевания на раннем этапе будет способствовать замедлению его прогрессирования, а также снижению частоты эндопротезирования суставов [2]. Несмотря на это, ранняя стадия ОА по-прежнему недостаточно изучена. Сегодня при установлении диагноза ОА используются классификационные критерии R. Altman и соавт. [3], однако, как и рентгенологическая классификация Kellgren–Lawrence, они не позволяют выделять пациентов с ОА на ранних стадиях. Существует лишь несколько проектов критериев раннего ОА, однако они требуют дальнейшего уточнения и валидации [4–6].

У пациентов с ОА КС боль и ее интенсивность оказывают значительное влияние на повседневную активность и качество жизни. Установлено, что наличие и выраженность боли в КС ассоциируются с повышенным риском инвалидизации, рентгенологического прогрессирования ОА [7, 8] и летальности [9]. Боль является самой частой причиной обращения пациентов с ОА за медицинской помощью, определяя широкое использование нестероидных противовоспалительных препаратов [10], а также основной причиной хирургического лечения, включая эндопротезирование суставов [11].

Как правило, на ранних стадиях ОА боль носит переменный характер — усиливается при физических нагрузках, уменьшается в покое, тем самым создавая впечатление временного или случайного дискомфорта. В дальнейшем такие эпизоды могут становиться более продолжительными. L.K. King и соавт. [12] изучали клинические симптомы у пациентов на ранней стадии ОА. В исследование были включены больные из разных стран ($n=91$). Использовались данные из фокус-групп и индивидуальных интервью, в которых участ-

ников просили подробно описать первые симптомы в КС, предшествовавшие установлению диагноза ОА. Результаты показали, что ранние симптомы заболевания часто развивались постепенно и возникали эпизодически, сопровождались непродолжительной болью, скованностью и крепитацией в КС. Многие пациенты не могли точно вспомнить момент появления симптомов из-за их медленного нарастания и низкой интенсивности на начальных этапах. Кроме того, симптомы воспринимались как временные и незначительные. Нередко пациенты связывали эти симптомы с легкой травмой КС, возрастными изменениями или физической перегрузкой. Важным наблюдением стало то, что многие участники старались избегать ситуаций, вызывающих боль в КС: снижали физическую активность или изменяли способ выполнения привычных действий. Однако на момент обращения за медицинской помощью обнаруживалась уже продвинутая фаза заболевания.

Имеющиеся работы, посвященные ранней стадии ОА, были сосредоточены преимущественно на разработке методов диагностики, включая визуализационные технологии и биохимические маркеры. Однако характеристики боли и факторы, определяющие ее выраженность, остаются малоизученными, хотя именно боль влияет на физическую активность, эмоциональное состояние, социальное функционирование и качество жизни пациентов в целом. Выявление таких предикторов и их своевременная коррекция, вероятно, могут снизить частоту временной и постоянной нетрудоспособности, что, в свою очередь, уменьшит нагрузку на систему здравоохранения и общество.

Цель исследования — изучение основных факторов риска, ассоциированных с болью на ранних стадиях ОА КС.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 109 женщин 35–75 лет с жалобами на боль в КС продолжительностью не более 1 года с 0–II рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence.

Критерии не включения: наличие другого ревматического заболевания; травма исследуемого КС, требующая хирурги-

Таблица 1. Общая характеристика больных
Table 1. General characteristics of patients

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45 [39; 53]
Длительность симптомов, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,75 [0,5; 1]
ИМТ, кг/м ² , М±SD	26,07±5,7
Объем талии, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	80 [71; 93]
Объем бедер, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	100 [94; 108]
Рентгенологическая стадия ОА, %:	
0	0,9
I	80,7
II	18,4
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [10; 50]
Боль по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [25; 150]
Функциональная недостаточность по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	165 [70; 390]
Общий счет по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	265 [110; 640]
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35 [10; 50]
ОА другой локализации, %	41

ческого лечения в период проведения исследования; III–IV рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence; беременность и/или кормление грудью в период проведения исследования.

На каждую пациентку заполнялась унифицированная карта, включавшая: антропометрические данные (рост, масса тела, объем талии, объем бедер, индекс массы тела, ИМТ); анамнез заболевания; данные клинического обследования, в том числе оценку боли в КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показатели опросников WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – содержит 24 вопроса, оценивающих боль, скованность и функциональные нарушения), KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score – содержит 42 вопроса, охватывающих боль, нарушения функции КС при повседневной и спортивной активности, а также качество жизни), DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions – диагностический опросник невропатической боли), общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП), сведения о сопутствующих заболеваниях.

Всем больным проводилось биохимическое исследование крови с определением уровня СРБ, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевой кислоты, фосфора, кальция.

Также выполнялись рентгенография КС в положении стоя при фиксированном сгибании (в переднезадней проекции) с использованием позиционной рамки для оценки рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence и УЗИ КС для определения наличия жидкости в заворотах сустава и остеофитов на краях суставных поверхностей костей, толщины синовиальной оболочки КС и суставного хряща на мышечках бедренных костей в передних и задних отделах.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Применяли методы стандартной описательной статистики с вычислением минимальных и максимальных значений, при необходимости – частотный анализ. Нормальность распределения оценивали с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для статистического представления нормально распределенного параметра использовали среднее значение и его стандартное отклонение, t-тест Стьюдента; при ненормальном распределении – медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также U-критерий Манна–Уитни. Для выявления зависимости между переменными проводили корреляционный анализ, взаимосвязь признаков определяли методом ранговой корреляции по Спирмену.

Для оценки влияния независимых факторов на исследуемую переменную с возможностью прогнозирования ее значений использован дискриминант-

ный анализ (методом обратного пошагового исключения). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для определения значимости взаимосвязи боли в КС с факторами, выявленными в многофакторном анализе, была построена ROC-кривая, отражающая зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных (специфичность).

Письменное информированное добровольное согласие получено от всех участников до включения в исследование. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №11 от 26.09.2023).

Результаты. В исследование было включено 109 женщин с болью в КС продолжительностью не более 1 года. Общая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

При анализе сопутствующих заболеваний и состояний у больных чаще диагностировали ожирение (23,85%), артериальную гипертензию (АГ, у 22,9%), метаболический синдром (МС, 30,3%), сахарный диабет (СД) 2-го типа (4,6%), гиперхолестеринемию (гиперХС, 19,3%), гипертриглицеридемию (гиперТГ, 14,7%), гипергликемию (8,3%).

Был проведен корреляционный анализ боли в КС с факторами, связанными с ОА, метаболическими нарушениями, данными лабораторных и инструментальных исследований. Значимые связи были обнаружены со многими из изученных параметров (табл. 2).

Наблюдалась значимая корреляция ($p < 0,05$ для всех случаев) интенсивности боли с возрастом, ИМТ, объемом талии, объемом бедер, клинически значимым синовитом, ограничением сгибания в КС, синовитом в анамнезе, скованностью в КС, рентгенологической стадией, индексом WOMAC, шкалой KOOS, ОСЗП, показателями опросника DN4, параметрами УЗИ (остеофиты, толщина хряща). Кроме того, уста-

новлено, что боль в КС коррелировала с МС и количеством его компонентов, АГ, ожирением, гиперТГ, менопаузой, а также с лабораторными параметрами – уровнем HbA1c, глюкозы, ТГ, ЩФ и СОМР (маркер деградации хрящевой ткани).

Было продемонстрировано, что пациентки старше 45 лет испытывали значимо более сильную боль по сравнению с женщинами более молодого возраста (медиана соответственно – 20 [0; 40] и 5 [0; 20] мм; $p < 0,001$). Интенсивность боли при наличии МС была значимо выше, чем без МС (20 [0; 40] и 5 [0; 20] мм; $p = 0,017$), при ожирении выше, чем без ожирения (30 [10; 40] и 10 [0; 30] мм; $p = 0,022$), при АГ выше, чем без АГ (30 [10; 40] и 10 [0; 25] мм; $p = 0,01$), при гиперТГ выше, чем без гиперТГ (35 [15; 57] и 10 [0; 30] мм; $p = 0,001$), у женщин в постменопаузе выше, чем при сохраненной репродуктивной функции (27 [5; 42,5] и 4 [0; 20] мм; $p < 0,001$), у пациенток со II стадией ОА по Kellgren–Lawrence выше, чем у лиц без рентгенологических изменений (22,5 [10; 45] и 10 [0; 30] мм; $p = 0,017$), при наличии синовита в анамнезе выше, чем без него (25 [0; 50] и 10 [0; 20] мм; $p = 0,004$), при наличии синовита на момент осмотра выше, чем без него (30 [20; 50] и 10 [0; 30] мм; $p = 0,002$), при наличии остеофитов по данным УЗИ выше, чем в их отсутствие (40 [20; 50] и 10 [0; 30] мм соответственно; $p = 0,001$).

Далее были изучены факторы, которые определяют развитие умеренной или интенсивной боли на ранних стадиях заболевания. Так, в нашем исследовании 15% пациенток имели умеренную ($n = 10$) или сильную ($n = 6$) боль в КС. В зависимости от выраженности боли все больные были распределены в две группы (табл. 3). Пациентки, испытывавшие умеренную или интенсивную боль, были старше, имели больший ИМТ, более высокие значения суммарного индекса WOMAC и всех его составляющих, более низкие показатели KOOS, ОСЗП, у них чаще выявлялись признаки невропатической боли по DN4, чаще регистрировался синовит при осмотре и в анамнезе, остеофиты по данным УЗИ и ограничение сгибания в КС. У пациенток с более выраженной болью чаще отмечался МС, ≥ 2 его компонентов. В этой группе также было больше женщин в менопаузе.

В корреляционном анализе (по Спирмену) подтверждена значимая связь ($p < 0,05$ для всех случаев) боли в КС ≥ 40 мм со многими факторами, ассоциированными с ОА и метаболическими нарушениями (табл. 4).

Факторы, которые наиболее сильно коррелировали с болью в КС при ОА на ранней стадии и в наименьшей степени друг с другом, были включены в дискриминантный анализ. Он проводился пошаговым методом с постепенным исключением факторов, которые имели незначительное влияние или низкую значимость. Данные дискриминантного анализа представлены в табл. 5.

С помощью полученных коэффициентов дискриминантной функции была разработана формула, позволяющая с высокой точностью прогнозировать развитие боли ≥ 40 мм в КС при ОА на ранних стадиях заболевания:

Прогноз развития боли (≥ 40 мм по ВАШ) у пациента с ранним ОА КС = $(0,012 \times \text{функциональная недостаточность по WOMAC}) + (3,03 \times \text{наличие МС}) + (3,38 \times \text{остеофиты по данным УЗИ}) + (2,14 \times \text{синовит клинически значимый})$,

где функциональная недостаточность по WOMAC определяется в миллиметрах; МС (0 – нет, 1 – есть); остеофиты по данным УЗИ (1 – нет, 2 – есть); синовит клинически значимый (1 – нет, 2 – есть).

Таблица 2. Корреляция между болью и факторами, ассоциированными с ОА и метаболическими нарушениями
Table 2. Correlation between pain and factors associated with OA and metabolic disturbances

Показатель	г	р
Возраст	0,31	<0,001
ИМТ	0,337	<0,001
Объем талии	0,3	0,002
Объем бедер	0,3	0,002
Скованность в КС	0,35	<0,001
Ограничение сгибания в КС	0,25	0,008
Синовит: клинически значимый в анамнезе	0,304 0,254	0,001 0,008
Рентгенологическая стадия	0,229	0,016
WOMAC: скованность функциональная недостаточность общий счет	0,57 0,666 0,712	<0,001 <0,001 <0,001
KOOS: симптомы ежедневная активность спортивная активность качество жизни общий счет	-0,37 -0,57 -0,55 -0,42 -0,58	<0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001
ОСЗП	0,43	<0,001
DN4	0,42	<0,001
Остеофиты по данным УЗИ	0,351	<0,001
Хрящ задний латеральный по данным УЗИ	-0,24	0,01
Хрящ передний латеральный по данным УЗИ	-0,26	0,007
АГ	0,251	0,008
МС	0,354	<0,001
Число компонентов МС	0,308	0,001
Ожирение	0,225	0,01
ГиперТГ	0,311	<0,001
Шкала SCORE	0,28	0,002
Менопауза	0,365	<0,001
HbA1c	0,24	0,01
Глюкоза	0,24	0,01
ТГ	0,21	0,02
ЩФ	0,2	0,04
СОМР	0,5	0,004

Примечание. SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) – SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) – шкала для оценки 10-летнего риска развития кардиоваскулярных осложнений.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных в зависимости от интенсивности боли
Table 3. Comparative characteristics of patients based on pain intensity

Показатель	Боль <40 мм по ВАШ (n=93)	Боль ≥40 мм по ВАШ (n=16)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	44 [38; 52]	52,5 [42; 62,5]	0,02
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	24 [21; 28]	28 [25; 31,6]	0,04
Объем бедер, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	100 [94; 107]	108 [100; 116]	0,04
WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
скованность	20 [0; 50]	102,5 [75; 135]	<0,001
функциональная недостаточность	145 [55; 270]	925 [557; 1100]	<0,001
общий счет	248 [90; 410]	1245 [872; 1510]	<0,001
KOOS, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
симптомы	79 [71; 88]	59 [47; 75]	<0,001
ежедневная активность	90 [76; 96]	53 [44; 76]	<0,001
спортивная активность	75 [40; 85]	28 [15; 42]	<0,001
качество жизни	69 [50; 81]	35 [25; 56]	<0,001
общий счет	79 [63; 88]	44 [37; 67]	<0,001
DN4, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]	1 [1; 4]	0,02
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29,5 [10; 50]	60 [47; 80]	<0,001
Рентгенологическая стадия, %			0,3
0	1,07	0	
I	82,8	68,75	
II	16,1	31,25	
Синовит, %:			
в анамнезе	31,1	75	0,008
клинически значимый	13,9	50	<0,001
Ограничение сгибания в КС, %	19,3	50	0,01
Остеофиты по данным УЗИ, %	10,75	50	<0,001
МС, %	25,8	56,25	0,03
Менопауза, %	35,48	68,75	0,01
ТГ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,93 [0,67; 1,24]	1,4 [0,82; 2,1]	0,02

Если сумма прогностических баллов будет $\geq 14,1$, то вероятность развития боли по ВАШ ≥ 40 мм у конкретного пациента составляет 90,8%.

Прогностическая способность модели была оценена с использованием ROC-анализа (см. рисунок). Площадь под ROC-кривой составила 0,898 (95% ДИ 0,794–1,002), что указывает на очень хорошую информативность соотношения чувствительность/специфичность для прогноза развития боли на ранних стадиях ОА.

Таким образом, при дискриминантном анализе было установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития боли при ОА КС на ранних стадиях заболевания являются: функциональная недостаточность по WOMAC, клинически значимый синовит, наличие МС и остеофитов по данным УЗИ.

Обсуждение. Исследований, посвященных изучению боли и факторов, связанных с ее выраженностью на ранней стадии ОА, крайне мало. Большинство работ сосредоточено на поздних стадиях заболевания, когда боль, как правило, имеет мультифакторную природу. Это значительно затрудняет сопоставление полученных нами данных с имеющимися результатами исследований.

В настоящей работе были изучены ассоциированные с болью клинические, метаболические и структурные изменения, выявленные с использованием инструментальных методов. При проведении корреляционного анализа обнаружены статистически значимые связи интенсивности боли в КС со следующими факторами: возрастом, ИМТ, результатами клинического осмотра (наличие клинически значимого синовита, ограничение сгибания в КС), данными анамнеза (синовит в анамнезе), выраженностью скованности в КС, рентгенологической стадией, суммарным индексом WOMAC, показателями опросника KOOS, ООСЗ, наличием признаков невропатической боли, а также параметрами УЗИ (наличие остеофитов и толщина суставного хряща). Кроме того, было показано, что боль в КС коррелировала с наличием коморбидных состояний – МС, АГ, ожирения, гиперТГ, менопаузы, а также с лабораторными параметрами – уровнем HbA1c, глюкозы, ТГ, ЩФ и СОРР. Результаты дискриминантного анализа позволили выявить основные предикторы, связанные с болью, – степень функциональной недостаточности по WOMAC, наличие остеофитов по данным УЗИ, МС и синовита, определяемого при осмотре. На основании коэффициентов дискриминации нами была предложена формула,

Таблица 4. Корреляция между болью ≥ 40 мм в КС и факторами, ассоциированными с ОА и метаболическими нарушениями
Table 4. Correlation between knee pain ≥ 40 mm and factors associated with OA and metabolic disturbances

Показатель	r	p
Возраст	0,21	0,02
ИМТ	0,19	0,04
Объем бедер	0,2	0,03
Синовит: клинически значимый в анамнезе	0,3 0,3	<0,001 0,001
Ограничение сгибания в КС	0,25	0,007
WOMAC: скованность	0,5	<0,001
функциональная недостаточность	0,48	<0,001
общий счет	0,5	<0,001
KOOS:		
симптомы	-0,3	<0,001
ежедневная активность	-0,4	<0,001
спортивная активность	-0,4	<0,001
качество жизни	-0,4	<0,001
общий счет	-0,4	<0,001
DN4	0,23	<0,001
ОСЗП	0,4	<0,001
Остеофиты по данным УЗИ	0,4	<0,001
Менопауза	0,26	0,005
Ишемическая болезнь сердца	0,23	0,01
МС	0,23	0,01
ТГ	0,2	0,02

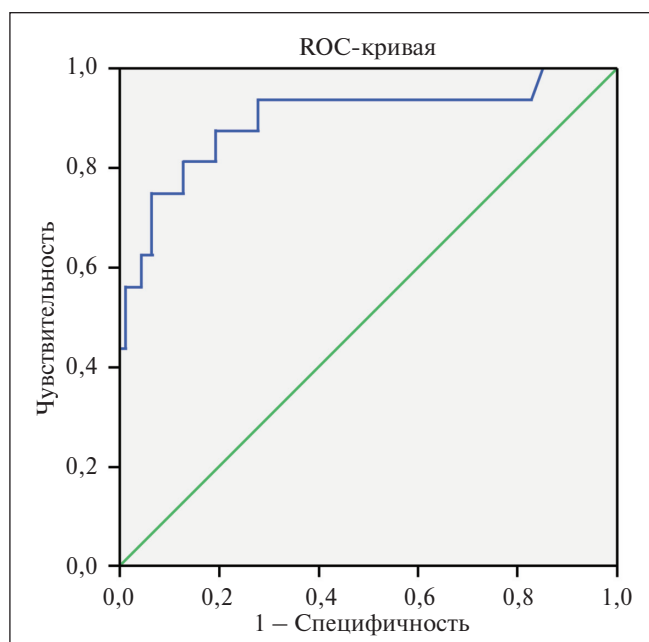
Таблица 5. Коэффициенты дискриминантной функции для создания модели прогнозирования боли на ранних стадиях ОА
Table 5. Coefficients of the discriminant function for pain prediction model in early OA

Факторы	Коэффициент дискриминации
Функциональная недостаточность по WOMAC	0,012
Остеофиты по данным УЗИ	3,38
МС	3,03
Синовит клинически значимый	2,14

Примечание. Точность модели, по данным классификационной матрицы, составляет 90,8%.

позволяющая с высокой точностью (90,8%) прогнозировать развитие боли у пациентов с ОА КС на ранних стадиях заболевания. Высокая прогностическая способность модели подтверждена ROC-анализом. Так, площадь под кривой (AUC) составила 0,898 (95% ДИ 0,794–1,002), что свидетельствует о высокой информативности.

Полученные нами результаты демонстрируют, что выраженная боль у пациентов тесно связана с функциональной



ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза развития умеренной/выраженной боли у пациентов с ОА КС на ранних стадиях заболевания (площадь под кривой = 0,898)

ROC curve of sensitivity/specificity ratio of the predictive model for moderate/severe pain development in early-stage knee OA (AUC=0.898)

недостаточностью, оцениваемой по WOMAC. Это согласуется с данными D. Cubukcu и соавт. [13], которые выявили значимую связь между болью и функциональными нарушениями у пациентов с ОА ($p < 0,01$), что подтверждает их взаимозависимость. Примечательно, что в этой работе рентгенологические изменения (по Kellgren–Lawrence) не оказывали значимого влияния ни на боль, ни на функциональные ограничения ($p > 0,05$). Этот результат особенно важен для ранних стадий ОА, когда рентгенологические признаки выражены минимально или отсутствуют вовсе.

Наши данные о значимой роли остеофитов, обнаруженных с помощью УЗИ, в развитии боли при ОА на ранней стадии подтверждаются многочисленными исследованиями, демонстрирующими высокую чувствительность этого метода в их диагностике [14–16]. Во многих работах было показано, что УЗИ не уступает рентгенографии в выявлении остеофитов, а в ряде случаев превосходит ее за счет способности определять более мелкие и начальные изменения, которые могут быть недоступны для визуализации на рентгенограммах.

Так, в исследовании J.M. Koski и соавт. [17] было показано, что при УЗИ обнаруживается больше остеофитов, чем при рентгенографии, как в медиальном (в 65 и 48% случаев соответственно), так и в латеральном (в 70 и 60%) отделах КС. Более того, установлена корреляция между наличием остеофитов, диагностированных с помощью УЗИ, и дегенеративными изменениями хряща, подтвержденными артроскопически, что подчеркивает клиническую ценность метода, особенно на ранних стадиях заболевания. В другом исследовании выявлена значимая корреляция между наличием остеофитов, обнаруженных с помощью УЗИ, и интенсивностью боли у пациентов с ОА [18]. Эти данные подтверждают, что УЗИ не только фикс-

сирует структурные изменения, но и позволяет более точно оценивать их клиническое значение в формировании боли.

В исследовании Z.J. He и соавт. [19], которое было выполнено в рамках инициативы OAI (Osteoarthritis Initiative) и в которое были включены пациенты с разными стадиями ОА, описываются факторы, влияющие на развитие боли в КС. Отдельные компоненты МС, такие как ИМТ и СД, продемонстрировали связь с болью в первичном анализе. ИМТ был значимым фактором, ассоциированным с развитием боли в КС (относительный риск, ОР 1,06; $p < 0,001$), однако в многофакторной модели его влияние было статистически незначимым (ОР 1,005; $p = 0,494$). СД, напротив, сохранил значимость как независимый фактор риска боли (ОР 1,27; $p = 0,039$). Вклад МС в формирование боли был подтвержден и в другом исследовании, показавшем, что накопление компонентов МС было связано с более высокой интенсивностью боли (ОР 3,7; 95% ДИ 1,5–5,9; $p = 0,001$) независимо от возраста пациентов и ИМТ [20]. При множественном регрессионном анализе было установлено, что гипергликемия и повышенный уровень ТГ значимо усиливали боль ($p = 0,009$ и $p = 0,04$ соответственно), а объем талии и систолическое артериальное давление коррелировали с функциональными нарушениями, оцененными по индексу Лекена ($p = 0,04$ и $p = 0,01$ соответственно). Результаты настоящего исследования, в котором МС в целом оказался значимым фактором, согласуются с этими данными и подчеркивают важность изучения его совокупного воздействия на боль.

С помощью дискриминантного анализа мы также установили, что на ранних стадиях ОА наличие синовита играет важную роль в формировании боли. Полученные данные согласуются с результатами других авторов. Так, E. Sanchez-Lopez и соавт. [21] отмечают, что наличие синовита является значимым фактором, влияющим на выраженность боли при ОА, даже при минимальных рентгенологических изменениях. Помимо усиления боли, синовит оказывает существенное влияние и на структурное повреждение сустава и прогрессирование заболевания. Таким образом, обозначенные нами факторы риска и предложенная формула могут служить основой для планирования индивидуальных профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ранними стадиями ОА.

Заключение. Результаты нашего исследования подтвердили существенный вклад ряда факторов, таких как функциональная недостаточность по WOMAC, наличие остеофитов по данным УЗИ, МС и клинически значимого синовита, в формирование боли на ранних стадиях ОА КС. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к лечению боли, которое должно быть направлено как на уменьшение воспаления и улучшение функциональной активности, так и на коррекцию сопутствующей патологии. Дальнейшие исследования на более крупных выборках помогут уточнить роль других факторов и выявить новые мишени для профилактики и лечения ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023 Aug;5(9):e508–e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
- Caneiro JP, O'Sullivan PB, Roos EM, et al. Three steps to changing the narrative about knee osteoarthritis care: a call to action. *Br J Sports Med.* 2020 Mar;54(5):256–258. doi: 10.1136/bjsports-2019-101328. Epub 2019 Sep 4.
- Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986 Aug;29(8):1039–49. doi: 10.1002/art.1780290816.
- Luyten FP, Denti M, Filardo G, et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Mar;20(3):401–406. doi:10.1007/s00167-011-1743-2.
- Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Feb;47(4):457–463. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.08.006.
- Migliore A, Scire CA, Carmona L, et al. The challenge of the definition of early symptomatic knee osteoarthritis: a proposal of criteria and red flags from an international initiative promoted by the Italian Society for Rheumatology. *Rheumatol Int.* 2017 Aug;37(8):1227–1236. doi:10.1007/s00296-017-3700-y.
- McAlindon TE, Cooper C, Kirwan JR, et al. Knee pain and disability in the community. *Br J Rheumatol.* 1992 Mar;31(3):189–192. doi:10.1093/rheumatology/31.3.189.
- Creamer P, Hochberg MC. The relationship between psychosocial variables and pain reporting in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Care Res.* 1998 Feb;11(1):60–65. doi:10.1002/art.1790110110.
- Verbrugge LM. Physical and social disability in adults. In: Hibbard H, Nutting PA, Grady ML, editors. Primary Care Research: Theory and Methods. RockvilleMD: Agency for Health Care Policy and Research, U.S. Department of Health and Human Services; 1991. P. 31–57.
- Bidaut-Russell M, Gabriel SE. Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Oct;15(5):739–753. doi:10.1053/bega.2001.0232.
- Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15 Suppl A: A1–56. doi:10.1016/j.joca.2006.11.009.
- King LK, Mahmoudian A, Waugh EJ, et al. "You don't put it down to arthritis": A qualitative study of the first symptoms recalled by individuals with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023 Dec 16;6(1):100428. doi:10.1016/j.ocarto.2023.100428.
- Cubukcu D, Sarsan A, Alkan H. Relationships between pain, function and radiographic findings in osteoarthritis of the knee: a cross-sectional study. *Arthritis.* 2012;2012:984060. doi:10.1155/2012/984060.
- Okano T, Filippucci E, Di Carlo M, et al. Ultrasonographic evaluation of joint damage in knee osteoarthritis: feature-specific comparisons with conventional radiography. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Nov;55(11):2040–2049. doi:10.1093/rheumatology/kew304.
- Abraham AM, Pearce MS, Mann KD, et al. Population prevalence of ultrasound features of osteoarthritis in the hand, knee and hip at age 63 years: the Newcastle thousand families birth cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 May 19;15:162. doi:10.1186/1471-2474-15-162.
- Nevalainen MT, Kauppinen K, Pylväläinen J, et al. Ultrasonography of the late-stage knee osteoarthritis prior to total knee arthroplasty: comparison of the ultrasonographic, radiographic and intra-operative findings. *Sci Rep.* 2018 Dec 10;8(1):17742. doi:10.1038/s41598-018-35824-3.
- Koski JM, Kamel A, Waris P, et al. Atlas-based knee osteophyte assessment with ultrasonography and radiography: relationship to

arthroscopic degeneration of articular cartilage. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(2):158-164. doi:10.3109/03009742.2015.1055797.

18. Serban O, Porojan M, Deac M, et al. Pain in bilateral knee osteoarthritis — correlations between clinical examination, radiological, and ultrasonographical findings. *Med Ultrason*. 2016 Sep;18(3):318-325. doi:10.11152/mu.2013.2066.183.pin.

19. He ZJ, Li SL, Zou JH, et al. Pain-related risk factors among radiologic stages of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Jun;75(6):1333-1339. doi:10.1002/acr.24997.

20. Abourazzak F, Talbi S, Lazrak F, et al. Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? *Curr Rheumatol Rev*.

2015;11(1):8-14. doi: 10.2174/1573397111666150522093337.

21. Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, et al. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 May;18(5):258-275. doi:10.1038/s41584-022-00749-9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.02.2025/21.04.2025/27.04.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (государственное задание №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.

This article was prepared within the framework of a research project (state assignment №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.

Хальметова А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0447-4110>

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

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Савушкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

Дифференциальная диагностика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением осевого скелета

Губарь Е.Е., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Воробьева Л.Д., Трemasкина П.О., Агафонова Е.М., Сахарова К.В., Саблина А.О., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф., Урумова М.М., Глухова С.И.

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

Цель исследования — проанализировать клинико-визуализационные характеристики больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА) и псориатическим артритом (ПсА) с поражением позвоночника (аксиальным ПсА, аксПсА) и разработать принципы дифференциальной диагностики аксПсА и аксСпА.

Материал и методы. Обследовано 222 пациента: 108 — с аксСпА (1-я группа) и 114 — с аксПсА (2-я группа). В 1-ю группу включены пациенты, соответствовавшие критериям аксСпА / критериям анкилозирующего спондилита (АС); во 2-ю группу — пациенты с диагнозом ПсА по критериям CASPAR, имевшие аксиальное поражение. Аксиальное поражение диагностировали при наличии рентгенологически достоверного (рд) сакроилиита (СИ; двусторонний СИ $\geq$ II стадии или односторонний $\geq$ III стадии), или активного СИ по данным магнитно-резонансной томографии, или при наличии $\geq$ 1 синдесмофита в шейном (ШОП) и/или поясничном (ПОП) отделах позвоночника. Определяли воспалительную боль в спине (ВБС) по критериям ASAS.

Результаты и обсуждение. Пациенты 1-й группы были моложе ($p < 0,001$), у них чаще выявлялись позитивность по HLA-B27 ($p < 0,001$) и ВБС ($p = 0,001$). У больных 2-й группы чаще отмечался поздний возраст (> 40 лет) дебюта боли в спине ($p < 0,001$), преимущественно имелись периферический артрит ($p < 0,001$), дактилит ($p = 0,004$), псориаз кожи ($p < 0,001$). Только у больных 2-й группы диагностирован псориаз ногтей ($p < 0,001$). Пяточный энтезис чаще наблюдался в 1-й группе ($p < 0,001$). У пациентов 2-й группы была выше активность по BASDAI ($p < 0,001$), и у большего числа больных определялась высокая активность по ASDAS-СРБ ($p < 0,001$). У больных 2-й группы оказались выше счет по BASFI ($p = 0,008$), оценка боли ($p = 0,002$) и общая оценка заболевания пациентом ($p = 0,021$).

В 1-й группе чаще выявлялись рдСИ ($p = 0,03$) и анкилоз крестцово-подвздошных суставов ($p = 0,006$). Во 2-й группе чаще встречались синдесмофиты в ПОП ($p < 0,001$) и ШОП ($p = 0,004$), а также объемные ($p < 0,001$), асимметричные ($p = 0,006$) и несмыкающиеся ($p < 0,001$) синдесмофиты, изменения в позвоночнике при отсутствии СИ ($p < 0,001$), были выше показатели mSASSS ($p < 0,001$), чаще отмечались эрозии суставов кистей и стоп, множественные эрозии, остеолит, внесуставные костные пролиферации ($p < 0,001$ для всех сравнений) и анкилоз суставов ($p = 0,008$), выше был уровень СРБ ($p = 0,002$).

Заключение. В настоящем исследовании выявлен ряд генетических, демографических, клинических и визуализационных различий, которые в совокупности позволяют проводить дифференциальную диагностику между аксСпА/АС и аксПсА.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; аксиальный псориатический артрит.

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Для цитирования: Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Воробьева ЛД, Трemasкина ПО, Агафонова ЕМ, Сахарова КВ, Саблина АО, Смирнов АВ, Эрдес ШФ, Урумова ММ, Глухова СИ. Дифференциальная диагностика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением осевого скелета. Современная ревматология. 2025;19(3):64–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-64-73

Differential diagnosis of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement

Gubar E.E., Korotaeva T.V., Dubinina T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Vorobyeva L.D., Tremaskina P.O., Agafonova E.M., Sakharova K.V., Sablina A.O., Smirnov A.V., Erdes Sh.F., Urumova M.M., Glukhova S.I.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Objective: To analyze clinical and imaging characteristics of patients with axial spondyloarthritis (axSpA) and psoriatic arthritis (PsA) with spinal involvement (axial PsA, axPsA) and to develop principles for the differential diagnosis between axPsA and axSpA.

Material and methods. A total of 222 patients were examined: 108 with axSpA (Group 1) and 114 with axPsA (Group 2). Group 1 included patients meeting the criteria for axSpA/ankylosing spondylitis (AS); Group 2 included patients meeting the CASPAR criteria for PsA with axial involvement. Axial involvement was defined as radiographically confirmed (rc) sacroiliitis (SI; bilateral SI $\geq$ grade II or unilateral

SI $\geq$ grade III), active SI on MRI, or ≥ 1 syndesmophyte in the cervical (CS) and/or lumbar (LS) spine. Inflammatory back pain (IBP) was assessed using ASAS criteria.

Results and discussion. Patients in Group 1 were younger ($p < 0.001$), more frequently HLA-B27 positive ($p < 0.001$), and more often had IBP ($p = 0.001$). In Group 2, later onset of back pain (> 40 years) was more common ($p < 0.001$), along with peripheral arthritis ($p < 0.001$), dactylitis ($p = 0.004$), and skin psoriasis ($p < 0.001$). Nail psoriasis was observed exclusively in Group 2 ($p < 0.001$). Heel enthesitis was more frequent in Group 1 ($p < 0.001$). Patients in Group 2 had higher BASDAI scores ($p < 0.001$) and more often had high ASDAS-CRP disease activity ($p < 0.001$). They also had higher BASFI scores ($p = 0.008$), pain scores ($p = 0.002$), and patient global assessment ($p = 0.021$).

reSI and sacroiliac joint ankylosis were more common in Group 1 ($p = 0.03$ and $p = 0.006$, respectively). Group 2 more frequently exhibited syndesmophytes in the LS ($p < 0.001$) and CS ($p = 0.004$), as well as bulky ($p < 0.001$), asymmetric ($p = 0.006$), and non-bridging ($p < 0.001$) syndesmophytes. Vertebral changes in the absence of SI ($p < 0.001$), higher mSASSS scores ($p < 0.001$), and more frequent erosions of hand and foot joints, multiple erosions, osteolysis, juxta-articular new bone formation ($p < 0.001$ for all), and joint ankylosis ($p = 0.008$) were also observed in Group 2, along with elevated CRP levels ($p = 0.002$).

Conclusion: This study revealed several genetic, demographic, clinical, and imaging differences that collectively enable the differential diagnosis between axSpA/AS and axPsA.

Keywords: axial spondyloarthritis; axial psoriatic arthritis.

Contact: Elena Efimovna Gubar; gubarelena@yandex.ru

For reference: Gubar EE, Korotaeva TV, Dubinina TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Vorobyeva LD, Tremaskina PO, Agafonova EM, Sakharova KV, Sablina AO, Smirnov AV, Erdes ShF, Urumova MM, Glukhova SI. Differential diagnosis of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):64–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-64-73

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) и псориатический артрит (ПсА) с поражением осевого скелета (аксиальный ПсА, аксПсА) — заболевания из группы спондилоартритов, имеющие перекрестную симптоматику [1, 2]. В то время как классификационные критерии аксСпА четко определены [2], общепринятая дефиниция и диагностические критерии аксПсА отсутствуют [3], что затрудняет дифференциальную диагностику в клинической практике. Известно, что от 25 до 50% пациентов с аксПсА [4, 5] удовлетворяют критериям как ПсА (ClaASification criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR [6]), так и анкилозирующего спондилита — АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии [7]). В последние годы появляются новые данные о наличии определенных различий между ПсА с поражением осевого скелета и аксСпА/АС [8]. Это касается как клинических и визуализационных особенностей этих заболеваний [8], так и различных иммуногенетических механизмов, от которых зависит ответ на терапию [9]. По последним данным, при аксПсА эффективен более широкий спектр таргетных препаратов (в частности, ингибиторы интерлейкина 23 [10]), чем при аксСпА/АС. В связи с этим особое значение приобретает точная дифференциальная диагностика этих заболеваний. Однако в настоящее время единые подходы к дифференциальной диагностике ПсА с поражением позвоночника и аксСпА/АС не разработаны.

Цель исследования — проанализировать клинико-визуализационные характеристики аксСпА и аксПсА и определить принципы дифференциальной диагностики аксПсА и аксСпА.

Материал и методы. В исследование включено 222 пациента с длительностью заболевания до 10 лет, которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 108 пациентов с аксСпА, во 2-ю — 114 больных аксПсА. Пациенты 1-й группы соответствовали критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) для аксСпА 2009 г. [2] или критериям АС 1984 г. [7], у пациентов 2-й группы диагноз ПсА соответствовал критериям CASPAR [6]. Необходимым условием включения пациентов в группу аксПсА было наличие как минимум одного визуализационного признака аксиального

поражения: рентгенологически достоверного (рл) сакроилиита (СИ, т. е. двустороннего $\geq$ II стадии или одностороннего $\geq$ III стадии по Kellgren), или активного СИ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), и/или ≥ 1 синдесмофита (параспинального оссификата) в шейном (ШОП) и/или нижнегрудном-поясничном (ПОП) отделе позвоночника, и/или анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП. Пациент с ПсА при наличии у него рлСИ мог удовлетворять также критериям АС. В случае соответствия клинической картины обоим критериям, диагноз устанавливали на основании решения консилиума экспертов — с учетом всех клинических и визуализационных особенностей пациента.

Все больные последовательно обратились за стационарной помощью в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в период с марта 2022 г. по февраль 2024 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №02 от 27.01.2022).

Всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов, активность спондилита по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ).

Наличие воспалительной боли в спине (ВБС) оценивали по критериям ASAS [11]. Боль в спине/шее (БС) длительностью > 3 мес, не соответствовавшую критериям ВБС, считали хронической (хрБС), острую приступообразную БС длительностью < 4 –6 нед, связанную с нагрузкой и движением, — механической БС (мехБС). Определяли функциональные нарушения по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и подвижность позвоночника по индексу BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) по 10-балльной шкале [12]. Регистрировали количество пациентов с дактилитом, энтезитом, выраженность энтезита определяли с использованием индексов LEI (Leeds Enthesitis Index) и MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Patients' characteristics

Показатель	1-я группа (аксСпА, n=108)	2-я группа (аксПсА, n=114)	p
Пол: мужчины/женщины, n (%)	62 (57,4)/46 (42,6)	58 (50,9)/56 (49,1)	0,33
Возраст, годы, M±SD	35,5±10,8	46,1±11,6	<0,001
Инвалидность, n (%)	37 (34,3)	37 (32,5)	0,020
ИМТ, кг/м ² , M±SD	25,1±4,5	28,6±6,1	<0,001
ВБС, n (%)	100 (92,6)	80 (70,8)	<0,001
хрБС, n (%)	8 (7,4)	21 (19,1)	0,007
мехБС, n (%)	9 (8,3)	20 (18,2)	0,032
Дебют БС после 40 лет, n (%)	8 (7,4)	48 (42,6)	<0,001
Длительность ВБС/хрБС, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]	5 [2; 7]	0,13
Боль в ШОП, n (%)	51 (47,2)	71 (62,8)	0,02
Ограничение ротации в ШОП, n (%)	41 (38,0)	82 (71,9)	0,000
Изолированное аксиальное поражение без периферического артрита, n (%)	67 (62,0)	2 (1,8)	<0,001
Периферический артрит в анамнезе и/или при осмотре, n (%)	41 (38,0)	112 (98,2)	<0,001
Полиартрит, n (%)	10 (9,3)	56 (49,1)	<0,001
ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 7,3]	12 [6; 20]	<0,001
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 2]	4 [2,3; 11,8]	<0,001
Дактилит в анамнезе, n (%)	24 (22,2)	72 (63,2)	<0,001
Острый дактилит (при осмотре), n (%)	7 (6,5)	45 (39,5)	<0,001
Энтезит, n (%)	73 (68,2)	66 (58,4)	0,18
Пяточный энтезит, n (%)	88 (81,5)	67 (59,2)	0,000
MASES, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 4]	0,0 [0; 1]	<0,001
LEI, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0; 2]	1,0 [0; 2]	0,51
Псориаз кожи, n (%)	4 (3,7)	106 (93,8)	<0,001
Псориаз ногтей, n (%)	0	85 (74,6)	0,000
Дебют псориаза до СпА/АС и ПсА, n (%)	0	98 (85,5)	<0,001
BASDAI, M±SD	4,6±2,1	5,6±1,9	0,000
ASDAS-CPB ≥2,1, n (%)	64 (59,3)	91 (79,8)	0,001
Боль по ЧРШ, M±SD	4,7±2,7	5,7±2,0	0,002
Боль в позвоночнике (2-й вопрос BASDAI), Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 7]	6 [4; 8]	0,44
Боль в суставах (3-й вопрос BASDAI), Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [0; 5]	7 [4; 8]	0,000
ОСЗП по ЧРШ, M±SD	4,6±2,3	6,0±2,1	0,021
BASFI, M±SD	3,1±2,6	4,1±2,7	0,008
BASMI, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,16
HLA-B27+, n (%)	89 (84,0)	25 (30,7)	<0,001

Показатель	1-я группа (аксСпА, n=108)	2-я группа (аксПсА, n=114)	p
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [5; 29,5]	17 [7; 35,3]	0,07
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [1,1; 8,6]	6,1 [3,0; 20,0]	0,002
Увеит когда-либо, n (%)	18 (16,7)	3 (2,4)	0,000
ВЗК когда-либо, n (%)	30 (30,4)	0 (0)	0,000
Остеопороз, n (%)	9 (8,3)	1 (0,9)	0,003
Фибромиалгия, n (%)	1 (0,9)	21 (18,4)	0,000
Семейный анамнез по СпА, n (%)	18 (16,7)	5 (4,6)	0,004

Примечание. ВЗК — воспалительное заболевание кишечника.

Псориаз оценивали по BSA (Body Surface Area): при BSA >3% рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index), выявляли псориаз ногтей.

Определяли интенсивность боли, общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП), а также оценку заболевания врачом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ).

Выполняли рентгенографию таза, ШОП, ПОП кистей и стоп с использованием стандартных методов. Рентгено-

графию ПОП проводили с захватом двух нижнегрудных позвонков. РдСИ считали СИ, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям [7]. При отсутствии рдСИ выполняли МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) на аппарате Philips Multiva 1.5 Т. Активный СИ диагностировали в режиме STIR при выявлении зоны отека костного мозга (ОКМ) в субхондральных отделах КПС как минимум на двух последовательных срезах или при наличии

Таблица 2. Данные инструментальной визуализации
Table 2. Imaging data

Показатель	1-я группа (аксСпА, n=108)	2-я группа (аксПсА, n=114)	p
РдСИ	91 (84,3)	82 (71,9)	0,03
РдСИ без ВБС	6 (5,6)	28 (24,6)	<0,001
Анкилоз КПС	18 (16,7)	6 (5,3)	0,006
Асимметричный СИ	13 (12,0)	15 (13,2)	0,801
Нет СИ по данным рентгенографии	13 (12,0)	26 (22,8)	0,04
Синдесмофиты в ПОП	31 (28,7)	62 (54,4)	<0,001
Синдесмофиты в ШОП	42 (38,9)	66 (58,4)	0,004
Объемные «некраевые» синдесмофиты	21 (17,4)	46 (37,7)	<0,001
Асимметричные синдесмофиты	25 (23,2)	49 (43,0)	0,006
Несмыкающиеся синдесмофиты	40 (37,0)	73 (64,0)	<0,001
Наличие изменений в позвоночнике без рдСИ	6 (5,0)	22 (19,3)	0,004
Наличие изменений в позвоночнике без СИ по данным рентгенографии и МРТ	0	20 (16,4)	<0,001
mSASSS, M±SD	7,16±6,54	12,03±11,0	<0,001
Эрозии суставов кистей и/или стоп	13 (18,9)	61 (53,5)	<0,001
Множественные эрозии	3 (4,4)	31 (27,2)	<0,001
Остеолиз	1 (1,5)	25 (21,9)	<0,001
Внесуставные костные пролиферации	10 (14,5)	66 (57,9)	<0,001
Анкилоз суставов кистей и/или стоп	0	11 (9,7)	0,008

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе.



Рис. 1. Рентгенограмма ШОП в боковой проекции у пациентки с аксПсА. В области передненижнего угла тела C_{IV} определяется объемный «некраевой» несмыкающийся синдесмофит (стрелка). Заострены передние углы тел C_V , C_{VI}

Fig. 1. Lateral cervical spine X-ray of a patient with axPsA. A bulky, non-marginal, non-bridging syndesmophyte is visible at the anteroinferior corner of the C_{IV} vertebral body (arrow). Anterior corners of C_V and C_{VI} bodies are sharpened

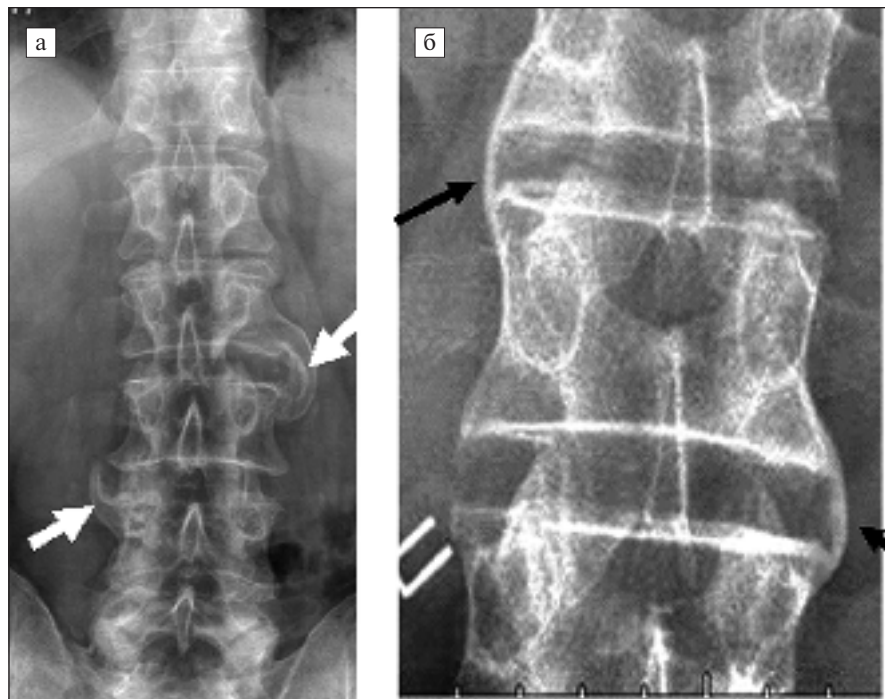


Рис. 2. Сравнение рентгенограмм ПОП в прямой проекции: а — у больной аксПсА определяется грубый смыкающийся синдесмофит на уровне $L_{II, III}$ межпозвоночного диска по левому контуру и грубый несмыкающийся синдесмофит на уровне $L_{III, IV}$ межпозвоночного диска по правому контуру тел позвонков (стрелки); б — у больной АС по правому и левому контуру тел позвонков на уровне межпозвоночных дисков видны краевые тонкие дисковые смыкающиеся синдесмофиты (стрелки)

Fig. 2. Comparison of frontal lumbar spine X-rays: a — in a patient with axPsA, a coarse bridging syndesmophyte is visible at the $L_{II, III}$ intervertebral disc level along the left contour, and a coarse non-bridging syndesmophyte at $L_{III, IV}$ intervertebral disc level along the right contour of vertebral bodies (arrow); b — in a patient with AS, thin marginal bridging disc syndesmophytes are seen at the level of intervertebral discs along the disc margins along the left and the right contours of the vertebral bodies (arrows)

≥ 2 зон ОКМ на одном срезе [13]. Рентгенологическими проявлениями поражения позвоночника считали наличие ≥ 1 синдесмофита (паравертебрального оссификата) в ШОП и/или в ПОП либо анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП. Синдесмофиты (костные пролиферации) оценивали как симметричные и асимметричные, смыкающиеся и несмыкающиеся, объемные (внедисковые, «некраевые») и тонкие (дисковые, «краевые»), единичные и множественные. Выраженность рентгенологических изменений в позвоночнике оценивали с использованием модифицированной шкалы оценки анкилозирующего спондилита Stoke (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score, mSASSS) [14]. Определяли число пациентов с изолированным поражением позвоночника без СИ. Выполняли рентгенографию кистей и стоп. Регистрировали эрозии, множественные эрозии (≥ 5), остеолит, внесуставные костные пролиферации, анкилоз суставов кистей и стоп. Результаты инструментальной визуализации оценивались двумя независимыми экспертами — рентгенологом, не имевшим клинической информации о пациенте, и ревматологом.

Типирование антигенов HLA I класса методом полимерной цепной реакции проведено у 187 пациентов.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Количественные переменные описывались средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением (SD), медианой с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные выражались в абсолютных и относительных частотах (процентах). Использовались χ^2 -критерий Пирсона (при анализе таблиц сопряженности) и тест Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Общая характеристика больных двух групп представлена в табл. 1. Пациенты обеих групп не различались по полу. Больные аксПсА были статистически значимо старше, у них существенно реже выявлялся HLA-B27 (в 30,7%) и был выше индекс массы тела (ИМТ) (см. табл. 1). Пациенты обеих групп были сопоставимы по длительности БС. Однако имелись значимые различия в отношении характера БС: ВБС преобладала у больных аксПсА, а хрБС и мехБС — у пациентов с аксПсА. Во 2-й группе значимо чаще (у 42,6%) отмечался поздний возраст (>40 лет) дебюта БС. У пациентов с аксПсА значимо чаще встречались боль и ограничение ротации в ШОП. У больных аксПсА была выше активность спондилита по BASDAI и значимо чаще выявлялась высокая активность по ASDAS-СРБ, чем у пациентов 1-й группы.

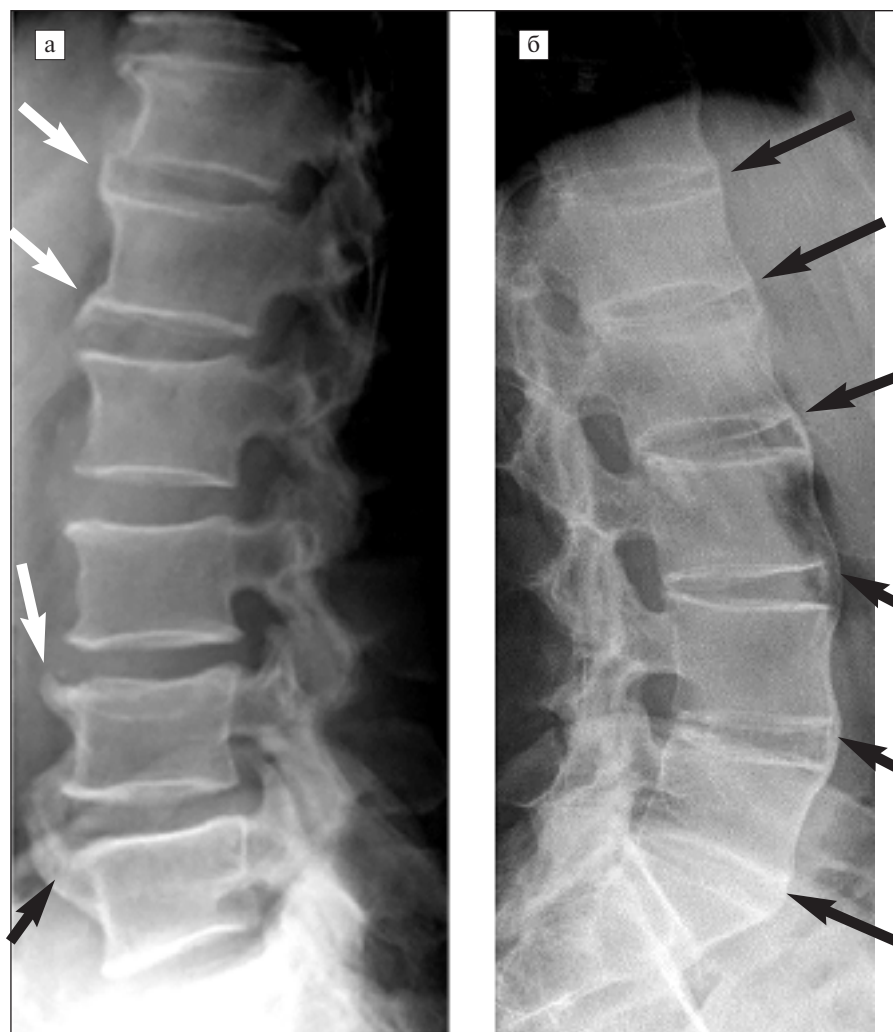


Рис. 3. Сравнение рентгенограмм ПОП в боковой проекции: а — у больной аксПсА в области передних углов многих тел позвонков выявляются множественные грубые внедисковые смыкающиеся и несмыкающиеся синдесмофиты, наиболее выраженные на уровне тел L_{IV} и L_V (стрелки); б — при АС определяются множественные тонкие «краевые» смыкающиеся синдесмофиты в области передних углов всех тел позвонков (стрелки)

Fig. 3. Comparison of lateral lumbar spine X-rays:

а — in a patient with axPsA, multiple coarse non-discal syndesmophytes bridging and non-bridging syndesmophytes are present at the anterior corners of several vertebral bodies, most prominently at L_{IV} and L_V (arrows); б — in AS, multiple fine "marginal" bridging syndesmophytes are seen at the anterior corners of all vertebral bodies (arrows)

У больных аксПсА имела более выраженная периферическая симптоматика — артрит (у 98,2%) и дактилит (у 63,2%), чаще встречался полиартрит, выше было ЧБС и ЧПС. Изолированное аксиальное поражение без периферического артрита наблюдалось в единичных случаях аксПсА (1,8%). Энтезис превалировал у пациентов 1-й группы. Только у 4 (3,7%) пациентов с аксСпА выявлен сопутствующий псориаз кожи (причем ограниченный, $BSA \leq 3\%$). У этих 4 больных псориаз развился на фоне уже имевшегося поражения суставов и позвоночника. Псориаза ногтей в 1-й группе не было, а во 2 группе он отмечен у 74,6% больных.

Пациенты с аксПсА по сравнению с больными аксСпА оценили свое состояние как более тяжелое. Это относится к оценке боли (за счет более интенсивной боли в перифери-

ческих суставах при сходных показателях боли в позвоночнике) и ОСЗП. Что касается функционального статуса, то BASFI был выше у пациентов 2-й группы, а подвижность позвоночника по BASMI в группах не различалась. При аксПсА отмечался более высокий уровень СРБ, чем при аксСпА (в среднем 6,1 и 3,6 мг/л соответственно).

У пациентов 1-й группы значимо чаще встречались увеит, ВЗК и остеопороз, а во 2-й группе — сопутствующая фибромиалгия. Семейный анамнез по СпА чаще имелся у больных 1-й группы.

Данные визуализации у пациентов с аксСпА и аксПсА представлены в табл. 2. В 1-й группе значимо чаще, чем во 2-й, наблюдались рдСИ и анкилоз КПС. Различий между группами по асимметричному СИ не было. У пациентов 2-й группы значимо чаще встречались синдесмофиты как в ПОП, так и в ШОП. При аксПсА чаще, чем при аксСпА, выявлялись объемные «некраевые» асимметричные и несмыкающиеся синдесмофиты. У пациентов 2-й группы были выше значения счета mSASSS. При аксПсА чаще имелось поражение позвоночника при отсутствии рдСИ (у 19,3%). Поражение позвоночника при интактных КПС (по данным как рентгенографии, так и МРТ) обнаружено только при аксПсА (в 16,4% случаев). Рентгенологические изменения суставов кистей и стоп имелись преимущественно во 2-й группе, включая эрозии (в 53,5%), множественные эрозии, остеолит, внесуставные костные пролиферации (в 57,9%) и анкилоз суставов.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования, посвященного дифференциальной диагностике аксПсА и аксСпА и выполненного на большой когорте пациентов, получены в Российской Федерации впервые. Следует подчеркнуть, что дифференциальная

диагностика этих заболеваний представляет не только научный, но и практический интерес, поскольку определяет выбор таргетной терапии.

В последнее время появился ряд исследований, в которых проводился сравнительный анализ клинических особенностей аксСпА/АС и аксПсА [15–19]. Однако следует отметить, что большинство из них носят ретроспективный характер [20, 21]; пациенты с аксСпА и аксПсА обследовались, как правило, в разных клиниках, имели разную длительность заболевания и, что принципиально, при отборе пациентов в группу аксПсА не всегда учитывались данные визуализации [20, 21].

Согласно дизайну нашего исследования, пациенты обеих групп были обследованы в одном центре, имели одинаковую

длительность заболевания, во всех случаях проводилось идентичное рентгенологическое обследование и данные визуализации оценивались двумя специалистами — рентгенологом («вслепую») и ревматологом. При соответствии клинической картины как критериям CASPAR, так и модифицированным Нью-Йоркским критериям окончательное решение о диагнозе принималось консилиумом экспертов.

Результаты настоящего исследования позволили выявить ряд генетических, демографических, клинических и визуализационных различий, которые в совокупности позволяют проводить дифференциальную диагностику аксСпА/АС и аксПсА. Обращает на себя внимание то, что носительство HLA-B27 в группе аксСпА встречалось почти в 3 раза чаще, чем в группе аксПсА, что подтверждается также данными предшествующих работ [22]. Больные аксПсА были в среднем на 10 лет старше, что согласуется с результатами многих исследований [15, 22, 23], у них был выше ИМТ.

Выявленные нами различия между аксПсА и аксСпА во многом совпадают с данными, полученными зарубежными авторами [4, 15–17, 22–24], однако имеется и ряд существенных особенностей. В более ранних публикациях [15, 18, 19, 22, 23] подчеркивалось, что при аксПсА преобладает периферическая симптоматика, а при аксСпА/АС — аксиальная. Нами также установлено, что у пациентов с аксПсА имеется более тяжелый деструктивный периферический артрит и чаще выявляется дактилит. Изолированное аксиальное поражение без периферического артрита было только у 2 больных (менее 2%) аксПсА, в то время как при аксСпА оно обнаружено более чем в 60% случаев. У половины пациентов с аксПсА диагностирован полиартрит, у них отмечались более серьезные изменения суставов кистей и стоп, выявленные при рентгенографии: эрозии суставов, остеолит, внесуставные костные пролиферации и анкилоз суставов. Характерным симптомом ПсА, входящим в критерии CASPAR, является дактилит. Не случайно при аксПсА он наблюдался значительно чаще, чем при аксСпА. Наши результаты согласуются с данными египетских авторов: так, М.М. Abdelaziz и соавт. [18] выявили дактилит у трети больных аксПсА, а у пациентов с аксСпА он отсутствовал.

Что касается аксиальной симптоматики, которая, согласно данным предшествующих работ [15, 18, 22, 23], более выражена при аксСпА/АС, чем при аксПсА, то наши результаты не столь однозначны. Как и другие авторы, мы показали, что у больных аксСпА был более выражен воспалительный характер БС, а у пациентов с аксПсА чаще имела БС невоспалительного характера — хрБС, мехБС, а также сопутствующая фибромиалгия. Кроме того, у четверти больных 2-й группы выявлен рдСИ без ВБС, что согласуется с данными литературы [4, 5, 22, 25–27]. У значительной части (43%) пациентов с аксПсА отмечался поздний возраст (старше 40 лет) дебюта БС, что соответствует результатам других авторов и наших более ранних работ [5, 22, 23, 27]. В то же время, согласно данным литературы, у 25–50% больных аксПсА [4, 25] возможно безболевое (асимптоматическое) поражение осевого скелета — это важный дифференциально-диагностический признак, позволяющий отличить аксПсА от аксСпА/АС. Однако в нашей госпитальной когорте не выявлено безболевого течения аксиального поражения при ПсА: боль в позвоночнике различного характера имела у всех пациентов. Можно предположить, что в амбулаторной практике наблюдаются больные

с более легким течением заболевания. У пациентов с аксПсА оказалась более высокой активностью по BASDAI и по ASDAS-CPB по сравнению с пациентами 1-й группы, что не совпадает с данными литературы [22]. Вместе с тем необходимо иметь в виду, что боль в периферических суставах (3-й вопрос BASDAI) у пациентов с ПсА может быть основным показателем, влияющим на все остальные шкалы опросника BASDAI [28].

У пациентов с аксСпА мы обнаружили более выраженные структурные изменения в КПС, чем у больных аксПсА, у них значимо чаще формировались рдСИ и анкилоз КПС, что совпадает с результатами предшествующих работ [17, 29].

Следует отметить, что если изменения в КПС оказались более выраженными при АС, то у пациентов с аксПсА мы обнаружили более тяжелое поражение позвоночника (что не совпадает с данными литературы) [4]. Действительно, во 2-й группе чаще, чем в 1-й, выявлялись синдесмофиты (как в ПОП, так и в ШОП), а также более выраженные структурные изменения позвоночника согласно счету mSASSS. При этом длительность заболевания и длительность БС в обеих группах были сопоставимы. Возможно, полученные нами результаты связаны с критериями включения пациентов во 2-ю группу: необходимым условием было наличие визуализационных изменений в КПС (рдСИ или активный СИ по данным МРТ) или рентгенологических изменений в позвоночнике.

В нашем исследовании при аксПсА чаще, чем при аксСпА, наблюдалось поражение ШОП, что согласуется с данными ряда авторов [8, 23, 27]. Как было показано ранее [4, 5, 30], при аксПсА возможно поражение позвоночника без СИ. Рентгенологические изменения в позвоночнике без формирования рдСИ во 2-й группе выявлялись значимо чаще, чем в 1-й (в 19 и 5% случаев соответственно), а поражение позвоночника при интактных КПС (по данным как рентгенографии, так и МРТ) обнаружено только при аксПсА (16%). *Возможность поражения позвоночника при отсутствии СИ — важный дифференциально-диагностический признак и принципиальное отличие аксПсА от АС.* Таким образом, диагностика аксПсА, а следовательно, и дифференциальная диагностика с аксСпА/АС невозможна без рентгенографии позвоночника. Однако в ревматологической практике рентгенография позвоночника проводится крайне редко — только у 11% пациентов (по неопубликованным данным Общероссийского регистра больных ПсА).

Примечательно, что при аксПсА значимо чаще, чем при аксСпА, были выявлены «грубые» синдесмофиты, что согласуется с данными литературы [5, 8, 30]. Согласно современным представлениям, в основе новообразования костной ткани при АС лежит остеоит, а при аксПсА — лигаментит [9]. В связи с этим следует обратить внимание на то, что синдесмофиты при АС образуются в месте прикрепления фиброзного диска к телу позвонка, где первоначально развивается остеоит [9]. В дальнейшем происходит кальцификация наружных слоев диска, что приводит к образованию костного «мостика» (смыкающегося синдесмофита). Синдесмофиты при АС обычно тонкие, не выступают за контуры дисков (их называют «дисковыми», или «краевыми») [31]. При аксПсА тоже возможно формирование «классических» «краевых» синдесмофитов, но более типичны объемные «некраевые» (выступающие за контур диска) несмыкающиеся асимметричные синдесмофиты. В англоязычной ли-

тературе подобные синдесмофиты называются “chunky”, что означает «коренастый». Эти «грубые» синдесмофиты являются результатом окостенения связки, расположенной снаружи от диска [9]. Таким образом, для дифференциальной диагностики аксСпА и аксПсА очень важны морфологические особенности синдесмофитов. На рис. 1–3 представлены примеры таких изменений.

Особенно сложно дифференцировать аксПсА от аксСпА/АС с сопутствующим псориазом. При АС псориаз развивается примерно у 10% больных [32]. В настоящем исследовании у больных 1-й группы псориаз встречался редко — в 4 (3,7%) случаях. Мы подтвердили данные предшествующих работ [33] о том, что для аксПсА характерен дебют псориаза до развития поражения суставов и позвоночника, а для СпА/АС — после. Псориаз ногтей как своеобразная форма энтезита считается предиктором аксиального поражения [34] при ПсА. Псориаз ногтей наблюдался только у пациентов 2-й группы, причем очень часто (в 75% случаев), что согласуется с данными регистра REGISPONSER [17] и египетской базы данных. В исследовании М.М. Abdelaziz и соавт. [18] псориаз ногтей был обнаружен у трети больных аксПсА и не выявлен у пациентов с АС.

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что при дифференциальной диагностике аксСпА и аксПсА следует учитывать совокупность многих признаков. Пациенты аксПсА старше, реже являются носителями HLA-B27, у них имеется более тяжелый деструктивный периферический артрит с множественными эрозиями, внесуставными костными пролиферациями и остеоллизом, часто выявляется дактилит. При аксПсА менее выражен воспалительный характер БС, отмечается более поздний ее дебют и не столь выражены

структурные изменения в КПС. Для аксПсА характерно более частое поражение ШОП, наличие объемных «некраевых» асимметричных и несмыкающихся синдесмофитов. В российской когорте пациентов при аксПсА наблюдаются более выраженные рентгенологические изменения в позвоночнике: чаще обнаруживаются синдесмофиты, выше счет mSASSS. Типичным дифференциально-диагностическим признаком является возможность поражения позвоночника у пациентов с аксПсА при интактных КПС. При аксПсА часто имеется псориаз ногтей, а дебют псориаза, как правило, наблюдается до развития поражения суставов и позвоночника. Напротив, для аксСпА характерны носительство HLA-B27, наличие ВБС, ранний возраст дебюта БС, большая частота пяточного энтезита, менее выраженные периферический артрит и дактилит, далеко зашедшие стадии СИ, тонкие «дисковые» симметричные смыкающиеся синдесмофиты. У пациентов с аксСпА сопутствующий псориаз, как правило, развивается уже на фоне имеющегося заболевания, нехарактерен распространенный псориаз кожи и псориаз ногтей. АксСпА в большей степени присуще наличие таких внескелетных проявлений, как увеит и ВЗК, а также семейного анамнеза по СпА. В российской когорте больные аксПсА, согласно данным опросников, оценили свое состояние как более тяжелое, чем пациенты с аксСпА. Примечательно, что у больных аксПсА выявлена более высокая активность спондилита по BASDAI и ASDAS.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало наличие выраженных различий между аксСпА и аксПсА, что послужит основой для разработки алгоритма дифференциальной диагностики этих заболеваний и назначения таргетной терапии в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The assessment of spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
- Gladman DD. Axial Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Apr 28;23(6):35. doi: 10.1007/s11926-021-00999-8.
- Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):701–707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853. Epub 2016 Dec 2.
- Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Оценка возможности применения критериев аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита для диагно-
- стики поражения позвоночника при псориазическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):493–500. [Gubar EE, Korotaeva TV, Korsakova YuL, et al. Evaluation of the possibility of axial psoriatic arthritis patients meet classification criteria for axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologia*. 2023;61(4):493–500 (In Russ.)].
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73. doi: 10.1002/art.21972.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8. doi: 10.1002/art.1780270401.
- Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1;59(6):1193–1195. doi: 10.1093/rheumatology/kez629.
- McGonagle D, David P, Macleod T, Wadad A. Predominant ligament-centric soft-tissue involvement differentiates axial psoriatic arthritis from ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Dec;19(12):818–827. doi: 10.1038/s41584-023-01038-9. Epub 2023 Nov 2.
- Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: a post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol*. 2021 Oct;3(10):e715–e723. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00105-3. Epub 2021 Jun 29.
- Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784–8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1694–8.
- Maksymowych WP, Lambert RGW, Østergaard M, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann*

- Rheum Dis.* 2019 Nov;78(11):1550-1558. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215589. Epub 2019 Aug 17.
14. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug;50(8):2622-32. doi: 10.1002/art.20446.
15. Mease PJ, Marchese M, Mclean R, et al. Comparison of baseline disease activity and patient (pt)-reported outcomes (PROS) between pts with psoriatic arthritis and axial involvement (axial PSA) and axial spondyloarthritis (axial SPA) from the CORONA PSA/SPA REGISTRY. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80(Suppl 1):26. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.137
16. Fragoulis GE, Pappa M, Evangelatos G, et al. Axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Same or different? A real world study with emphasis on comorbidities POS1073. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1): 815. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.2129
17. Michelena X, Lypez-Medina C, Erra A, et al. Characterising the axial phenotype of psoriatic arthritis: a study comparing axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis with psoriasis from the REGISPONER registry. *RMD Open.* 2022 Dec;8(2):e002513. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002513.
18. Abdelaziz MM, Ismail N, Gamal AM, et al. Comparative analysis between ankylosing spondylitis and axial psoriatic arthritis patients. *Egypt Rheumatol.* 2022;44(1):25-29. doi: 10.1016/j.ejr.2021.07.006
19. Ciurea A, Gutsch A, Kissling S, et al. Characterisation of patients with axial psoriatic arthritis and patients with axial spondyloarthritis and concomitant psoriasis in the SCQM registry. *RMD Open.* 2023 Jun;9(2): e002956. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002956.
20. Kwok TSH, Sutton M, Pereira D, et al. Isolated axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Dec;81(12):1678-1684. doi: 10.1136/ard-2022-222537. Epub 2022 Aug 16.
21. Manouk de Hooge M, Ishchenko A, Ann-Sophie De Craemer AS, et al. Extent of axial damage in psoriatic arthritis and spondyloarthritis: comparative data from the BEPAS and (Be-)GIANT multicentre cohorts. *RMD Open.* 2023 May;9(2):e002994. doi: 10.1136/rmdopen-2023-002994.
22. Feld J, Ye JY, Chandran V, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jun 1;59(6):1340-1346. doi: 10.1093/rheumatology/kez457.
23. Feld J, Chandran V, Haroon N, et al. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Jun;14(6):363-371. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8.
24. Benavent D, Plasencia C, Poddubnyy D, et al. Unveiling axial involvement in psoriatic arthritis: an ancillary analysis of the ASASperSpA study. POS0969. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):750. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1410
25. Aydin SZ, Kucuksahin O, Kilic L, et al. Axial psoriatic arthritis: The impact of underdiagnosed disease on outcomes in real life. *Clin Rheumatol.* 2018 Dec;37(12):3443-3448. doi: 10.1007/s10067-018-4173-4. Epub 2018 Jun 13.
26. Yap KS, Ye JY, Li S, et al. Back pain in psoriatic arthritis: defining prevalence, characteristics and performance of inflammatory back pain criteria in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Nov;77(11):1573-1577. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213334. Epub 2018 Aug 4.
27. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Клинико-инструментальная характеристика поражения позвоночника при псориатическом артрите в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):465-472. [Gubar EE, Korotaeva TV, Korsakova YuL, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial involvement in psoriatic arthritis in real-life clinical practice. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologia.* 2022;60(4):465-472. (In Russ.)].
28. Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum.* 2004 Jun 15;51(3):311-5. doi: 10.1002/art.20421.
29. Benavent D, Plasencia-Rodriguez C, Franco-Gomez K, et al. Axial spondyloarthritis and axial psoriatic arthritis: similar or different disease spectrum? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Nov 16;12:1759720X20971889. doi: 10.1177/1759720X20971889. eCollection 2020.
30. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ и др. Сравнительная характеристика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением позвоночника. Научно-практическая ревматология. 2024;62(2):168-175. [Gubar EE, Korotaeva TV, Dubinina TV, et al. Comparative characteristics of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2024;62(2):168-175. (In Russ.)].
31. Бунчук НВ, Левшакова АВ. Советы по диагностике анкилозирующего спондилита / аксиального спондилоартрита. *Consilium Medicum.* 2024;26(2):97-106. [Bunchuk NV, Levshakova AV. Tips for diagnosing ankylosing spondylitis / axial spondylitis. *Consilium Medicum.* 2024;26(2):97-106. (In Russ.)].
32. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med.* 2016 Jun 30; 374(26):2563-74. doi: 10.1056/NEJMr1406182.
33. Gomez-Garcia I, Garcia-Puga T, Font-Ugalde P, et al. Relationship between onset of psoriasis and spondyloarthritis symptoms with clinical phenotype and diagnosis: Data from REGISPONER registry. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022 Aug 22;14:1759720X221118055. doi: 10.1177/1759720X221118055. eCollection 2022.
34. Chandran V, Tolusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010 Apr;37(4):809-15. doi: 10.3899/jrheum.091059. Epub 2010 Mar 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.04.2025/.25.05.2025/28.05.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клиничко-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии» (№ РК 125020501435-8).

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.

This article was prepared within the framework of basic scientific project “Evolution of axial spondyloarthritis based on integrated dynamic study of molecular-biological, molecular-genetic, clinical and imaging predictors of disease progression, quality of life, comorbidities, and innovative targeted therapies” (№PK 125020501435-8).

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.

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>
Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Дубина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>
Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>
Воробьева Л.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>
Тремаскина П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>
Агафонова Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>
Сахарова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>
Саблина А.О. <https://orcid.org/0000-0002-0337-453X>
Смирнов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>
Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>
Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>
Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Эффективность и безопасность олокизумаба в лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике в Казахстане

Тогизбаев Г.А.¹, Парпиева Д.И.², Максот Д.А.²

¹Республиканский ревматологический центр НИИ кардиологии и внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы

¹Республика Казахстан, 050000, Алматы, ул. Айтеке би, 120;

²Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности олокизумаба (ОКЗ) в повседневной клинической практике у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в Казахстане.

Материал и методы. В 24-недельное одноцентровое наблюдательное исследование включено 26 больных РА с умеренной и высокой активностью по DAS28. Все больные получали ОКЗ 64 мг подкожно каждые 4 нед в сочетании с метотрексатом. Активность заболевания по DAS28-СРБ оценивалась исходно, на 4-й, 12-й и 24-й неделях.

Результаты и обсуждение. 88% пациентов составляли женщины. Все пациенты были серопозитивны по ревматоидному фактору и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, медиана возраста — 53 [24; 73] года, среднее значение DAS28-СРБ — $5,5 \pm 1,3$. На 24-й неделе хороший и удовлетворительный эффект согласно критериям EULAR наблюдался у 19 (73,0%) пациентов. Частота ремиссии по DAS28-СРБ достигала 50,0%. ОКЗ в целом хорошо переносился, непредвиденных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Это исследование в реальных условиях подтвердило эффективность и безопасность ОКЗ в преимущественно азиатской популяции больных РА. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих рандомизированных контролируемых исследований, что подтверждает возможность применения препарата при РА в повседневной клинической практике в качестве эффективного варианта лечения с хорошей переносимостью.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; олокизумаб; ингибиторы интерлейкина 6; эффективность; безопасность.

Контакты: Галымжан Асылбекович Тогизбаев; g.togizbayev@gmail.com

Для ссылки: Тогизбаев ГА, Парпиева ДИ, Максот ДА. Эффективность и безопасность олокизумаба в лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике в Казахстане. Современная ревматология. 2025;19(3):74–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-74-79

Efficacy and safety of olokizumab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-world clinical practice in Kazakhstan

Togizbayev G.A.¹, Parpiyeva D.I.², Maksot D.A.²

¹Republican Rheumatological Center Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty; ²Kazakh National Medical University named

after S.D. Asfendiyarov, Almaty

¹120 Aiteke Bi Street, Almaty 050000, Kazakhstan; ²94, Tole Bi Street, Almaty 050012, Kazakhstan

Objective: to assess the efficacy and safety of olokizumab (OKZ) in routine clinical practice in patients with rheumatoid arthritis (RA) in Kazakhstan.

Material and methods. A 24-week, single-center observational study included 26 RA patients with moderate to high disease activity according to DAS28. All patients received OKZ 64 mg subcutaneously every 4 weeks in combination with methotrexate. Disease activity according to DAS28-CRP was assessed at baseline and at weeks 4, 12, and 24.

Results and discussion. Women comprised 88% of the study population. All patients were seropositive for rheumatoid factor and/or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. The median age was 53 [24; 73] years, and the mean baseline DAS28-CRP score was 5.5 ± 1.3 . By week 24, a good or moderate response according to EULAR criteria was observed in 19 (73.0%) patients. DAS28-CRP remission was achieved in 50.0% of cases. OKZ was generally well tolerated, with no unexpected adverse events reported.

Conclusion. This real-world study confirmed the efficacy and safety of OKZ in a predominantly Asian population of RA patients. The results are consistent with those of previous randomized controlled trials, supporting the use of OKZ in routine clinical practice as an effective and well-tolerated treatment option for RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; olokizumab; interleukin-6 inhibitors; efficacy; safety.

Contact: Galymzhan Asylbekovich Togizbayev; g.togizbayev@gmail.com

For reference: Togizbayev GA, Parpiyeva DI, Maksot DA. Efficacy and safety of olokizumab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-world clinical practice in Kazakhstan. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(3):74–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-74-79

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением суставов, системным воспалением и инвалидизацией пациентов [1]. Хотя в целом течение, подходы к диагностике и терапии РА в различных популяциях сходны, у лиц азиатской (монголоидной) расы заболевание имеет ряд особенностей. Так, генетическая предрасположенность к РА у них связана прежде всего с аллелями HLA-DRB1, несущими «общий эпитоп» (shared epitope), характерными для этой популяции (например, вариант HLA-DRB1*0405 с аспарагиновой кислотой в позиции 11 цепи) [2], а также с не относящимися к системе HLA уникальными генетическими факторами, такими как полиморфизмы гена *PADI4*, которые повышают риск РА у азиатов (но незначимы в европейских популяциях) [3]. Клиническое течение РА у азиатских пациентов в целом не отличается от такового у представителей европеоидной расы (симметричный эрозивный полиартрит с преимущественным поражением мелких суставов и высокой частотой серопозитивности по ревматоидному фактору, РФ), однако отмечается некоторое своеобразие: в Восточной Азии исторически зафиксирована несколько более низкая распространенность РА (около 0,3% населения при ~0,8% в странах Европы и Северной Америки) [4], а, например, у представителей некоторых азиатских групп реже наблюдаются ревматоидные узелки при сопоставимой тяжести поражения суставов [5].

Одним из ключевых цитокинов в патогенезе РА является интерлейкин 6 (ИЛ6), повышенный уровень которого ведет к активации воспалительного каскада и разрушению суставов. Блокада сигнальных путей ИЛ6 зарекомендовала себя как эффективный подход к терапии РА. Эффективность и безопасность ингибиторов ИЛ6 (иИЛ6) в азиатской популяции также были подтверждены рядом исследований [6]. В частности, отмечено, что у пациентов с РА в Японии применение тоцилизумаба приводило к устойчивому клиническому улучшению; более того, в некоторых подгруппах (например, при позднем дебюте РА) блокада ИЛ6 ассоциируется с большей длительностью эффекта терапии (меньшей частотой отмены из-за недостаточной эффективности) по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) [7].

Олокизумаб (ОКЗ, Артлегиа®) — новый иИЛ6, разработанный для лечения пациентов с РА. Принципиальным отличием ОКЗ от других ингибиторов сигнального пути ИЛ6 является то, что он действует непосредственно на цитокин, блокируя формирование финального гексамера комплекса ИЛ6-рецептор — ИЛ6 — gp130, в то время как ингибиторы рецептора ИЛ6 предотвращают формирование димера [8]. В программе международных исследований CREDO было продемонстрировано, что ОКЗ в комбинации с метотрексатом (МТ) по эффективности превосходит плацебо и сопоставим с адалимумабом. Настоящее исследование направлено на

оценку эффективности и безопасности ОКЗ в реальной клинической практике Казахстана [9].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность ОКЗ у пациентов с РА в реальной клинической практике Республики Казахстан.

Этические аспекты. Настоящее исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, надлежащей клинической практики (GCP) и действующим законодательством Республики Казахстан. Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике РОО «Казахская коллегия ревматологии» (31.11.2023) и локальной комиссией по биоэтике НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» (29.11.2023). Все пациенты подписали информированное согласие перед началом исследования.

Материал и методы. В данное проспективное одноцентровое открытое исследование продолжительностью 24 нед включали пациентов, соответствовавших критериям РА ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology), с умеренной или высокой активностью (индекс Disease Activity Score 28 по уровню СРБ, DAS28-СРБ >3,2). Исследование носило неинтервенционный наблюдательный характер и проводилось в Медицинском центре «Open Healthcare Kazakhstan» (Алматы). Всего было включено 27 пациентов с РА. Больные получали ОКЗ в течение 24 нед.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; диагноз РА, соответствующий критериям ACR/EULAR (2010); наличие показаний для назначения ОКЗ.

В качестве *первичной конечной точки* оценивалось снижение активности заболевания по DAS28-СРБ к 24-й неделе. Оценка проводилась по критериям EULAR: выделяли «хороший ответ», «удовлетворительный ответ» или «отсутствие эффекта / нет данных» [10] (табл. 1). За *вторичные конечные точки* были приняты: динамика индексов DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 по уровню СОЭ), DAS28-СРБ и индексов активности РА (Clinical Disease Activity Index, CDAI и Simplified Disease Activity Index, SDAI) через 12 и 24 нед после назначения ОКЗ, изменение оценки состояния здоровья пациентом и оценки активности заболевания врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах и глюкокортикоидах (ГК). Для оценки безопасности определяли частоту и выраженность любых нежелательных явлений (НЯ), включая клинически значимые изменения лабораторных показателей.

Статистическая обработка данных включала описательные методы. Данные представлены как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]), доли (%). Ввиду небольшого объема выборки и отсутствия контрольной группы статистические критерии сравнения применялись ограниченно (для пары связанных выборок

Таблица 1. Ответ по DAS28 согласно критериям EULAR
Table 1. DAS28 response based on EULAR criteria

DAS28 после лечения		Изменение DAS28 относительно исходного значения	
<3,2	>1,2	0,6–1,2	<0,6
<3,2	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта
3,2–5,1	Удовлетворительный эффект	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта
>5,1	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта	Нет эффекта



Рис.1. Распределение пациентов в исследовании
Fig. 1. Patient distribution in the study

«исходное значение – значение через 24 нед» использован критерий Вилкоксона), различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. *Исходные характеристики пациентов.* Всего 27 пациентов (22 женщины и 5 мужчин) с активным РА прошли скрининг для участия в исследовании; у 1 пациента выявлено несоответствие критерию включения (наличие сопутствующей патологии) и он был исключен до начала терапии.

В анализ ИТТ-популяции (intention-to-treat population – популяция всех пациентов, подлежащих лечению) было включено 26 пациентов, распределение пациентов представлено на рис. 1. Контакт с 3 больными был утрачен вследствие переезда в другой город или перехода под наблюдение к специалисту в другом лечебном учреждении. У 2 пациентов наблюдались НЯ, и совместно с врачом было принято решение о переходе на другую терапию. В 1 случае пациентка в первый месяц после начала исследования отзывала информированное согласие и отказалась от участия в исследовании.

Исходная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 2. Из 26 вошедших в анализ пациентов 24 идентифицировали себя как казахи, 1 – как корейка и 1 – как азербайджанец, таким образом, можно считать, что подавляющее большинство больных относились к азиатской (монголоидной) расе.

Большинство пациентов имели I (33,3%), II (18,5%) или III (40,7%) рентгенологическую стадию РА. Клинически в основном (77,8%) определялась поздняя стадия заболевания, длительность РА на момент начала терапии ОКЗ составляла ≥ 2 года. Следует указать исходно высокую активность РА, что соответствует зарегистрированным показателям к применению ОКЗ. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась артериальная гипертензия (22,2%), на втором месте по частоте стоял сахарный диабет (14,8%).

В соответствии с критериями включения все пациенты до начала исследования получали МТ в средней дозе 12 мг/нед на протяжении $13,3 \pm 4,0$ мес. Кроме того, в разное время перед началом исследования пациентам назначали

Таблица 2. Характеристика пациентов (n=26)
Table 2. Patient characteristics (n=26)

Показатель	Значение
Женский пол, %	88,9
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	53,0 [40,0; 61,5]
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,0 [8,5; 36,0]
Серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, %	100,0
Эрозивный артрит, n (%)	14 (51,9)
DAS28-СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [4,7; 6,6]
Умеренная активность (DAS28 3,2–5,1), %	40,1
Высокая активность (DAS28 >5,1), %	59,9
Лечение ГК, n (%)	15 (55,5)

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РФ – ревматоидный фактор.

лефлуномид (n=13, 48%), сульфасалазин (n=6, 22,2%) и гидроксихлорохин (n=2, 7%). К началу исследования данные препараты были отменены из-за недостаточной переносимости либо низкой эффективности, и на момент включения пациенты получали только МТ в необходимой дозе.

Приблизительно четверть пациентов до начала терапии ОКЗ использовали различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). У всех больных ранее применялись иФНОα, переход на другую терапию (ОКЗ или предшествующее ему лечение) был связан с недостаточной эффективностью.

Все пациенты в период исследования получали ОКЗ 64 мг (в 0,4 мл) подкожно в комбинации с МТ на протяжении 24 нед. Исходно все пациенты применяли препарат 1 раз в 4 нед и 3 были переведены на терапию 1 раз в 2 нед.

Динамика активности заболевания. В соответствии с критериями оценки эффективности было определено число пациентов, достигших хорошего и удовлетворительного ответа по DAS28-СРБ согласно критериям EULAR (см. табл. 1). Анализ проводился у пациентов, не выбывших из исследования до визита 4, у которых имелись результаты определения DAS28-СРБ исходно, через 12 и 24 нед. У подавляющего большинства пациентов в соответствии с критериями включения исходно отмечалась умеренная или высокая активность по DAS28-СРБ. У 1 пациента определялась низкая активность по DAS28-СРБ, но умеренная активность по DAS28-СОЭ, поэтому он был включен в исследование.

Большинство пациентов с удовлетворительным эффектом (5 из 6) на 24-й неделе относились к группе со снижением индекса DAS28-СРБ на $>1,2$ при итоговом уровне DAS28, равном 3,2–5,1. К последней категории относились не только пациенты, не достигшие ответа, но и пациенты, не включенные в финальный анализ вследствие отсутствия необходимых данных или выхода из-под наблюдения, в том числе при предшествующем ответе на терапию ОКЗ (рис. 2).

К 24-й неделе половина пациентов достигли ремиссии по DAS28-СРБ, у 3,8% была низкая активность заболевания, у 23,1% – умеренная, высокой активности не отмечено и ни у одного пациента.

Уже через 4 нед после начала лечения ОКЗ у большинства пациентов существенно снизились как DAS28-СОЭ, так и DAS28-СРБ. К 12-й неделе был достигнут максимальный эффект: медиана DAS28-СОЭ уменьшилась с 5,5 до 1,9 и к 24-й неделе составила 2,2. Сходные результаты получены и при оценке DAS28-СРБ (рис. 3). После 24 нед наблюдения высокий уровень активности РА (DAS28 > 5,1) не выявлен ни в одном случае. Важно упомянуть, что данный параметр оценивался только у пациентов, у которых были получены результаты анализа СРБ на даты соответствующих визитов.

Исходно и через 24 нед определялись также индексы активности CDAI и SDAI. В ITT-популяции после 24 нед терапии ремиссия по SDAI была достигнута у 8 (30,8%), а низкая активность — у 7 (26,9%) из 26 пациентов. Ремиссия по CDAI зарегистрирована у 7 (26,9%), а низкая активность — у 8 (30,8%) из 26 пациентов. Случаев высокой активности не отмечалось. Индекс CDAI снизился в среднем с $32,9 \pm 16,4$ до $8,1 \pm 5,2$ ($p < 0,001$), а SDAI — с $35,8 \pm 17,8$ до $9,3 \pm 6,4$ ($p < 0,001$).

В соответствии с локальной практикой и по решению врача в течение месяца после назначения ОКЗ и МТ у всех пациентов были отменены ГК.

Оценка безопасности. Всего в исследовании зарегистрировано 30 НЯ. Большинство НЯ представляли собой отклонения лабораторных параметров (анемия, тромбоцитопения, лимфопения, нейтропения, повышение уровня трансаминаз), не сопровождались клинической симптоматикой и, по мнению врача, не требовали коррекции терапии. Анемия легкой степени отмечалась исходно у 6 из 7 пациентов. У 1 пациента с исходным уровнем гемоглобина 120 г/л на фоне терапии выявлено его снижение до 108 г/л. Лабораторные отклонения были легкими, за исключением 1 случая нейтропении умеренной тяжести. Все зарегистрированные НЯ представлены в табл. 3.

У 3 пациентов препарат был отменен. Причинами отмены были: отек век ($n=1$), сохранявшийся на протяжении 6 мес после отмены терапии, неэффективность лечения ($n=1$); головная боль, апатия, перепады настроения ($n=1$). Как серьезные классифицированы 2 случая НЯ: острый калькулезный холецистит, осложнившийся холелитиазом и диффузным билиарным перитонитом, а также обострение РА. Ни одно из этих НЯ не было расценено как связанное с ОКЗ. Оба случая потребовали госпитализации, в том числе первый — оперативного вмешательства. В целом НЯ соответствовали известному профилю безопасности и ИЛ6.

Обсуждение. В недавно опубликованных исследованиях рассматривается возможное увеличение частоты аутоиммунных ревматических заболеваний (АИРЗ) в результате пандемии

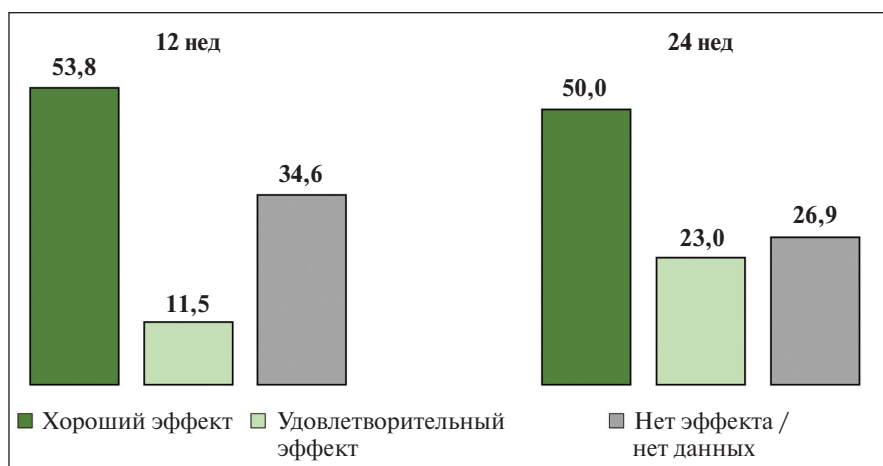


Рис. 2. Количество пациентов с хорошим и удовлетворительным ответом по DAS28-СРБ ($n=26$), %

Fig. 2. Amount of patients with good and satisfactory response according to DAS28-CRP ($n=26$), %

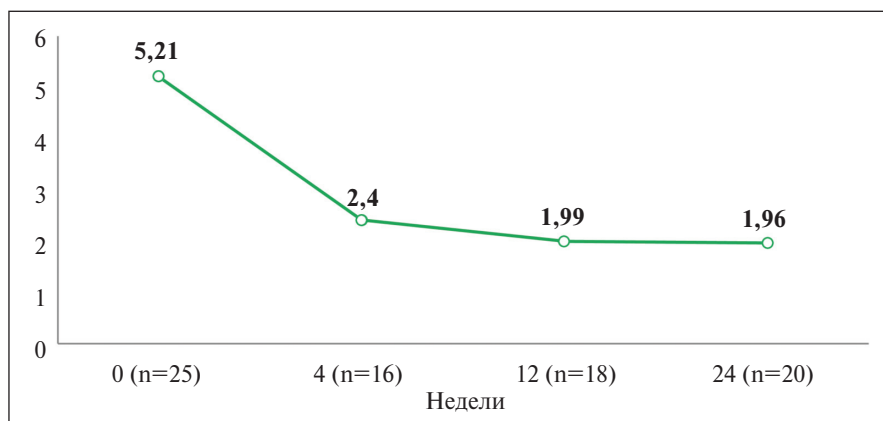


Рис. 3. Динамика DAS28-СРБ на протяжении 24 нед

Fig. 3. DAS28 (CRP) changes over 24 weeks

COVID-19. Согласно последним данным, отмечается рост заболеваемости АИРЗ, что может быть связано с поствирусными аутоиммунными реакциями и изменениями в иммунной системе пациентов [11].

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют эффективность ОКЗ в отношении снижения воспалительной активности РА, что подтверждает его клиническую значимость. Эффективность и безопасность ОКЗ в азиатской популяции пациентов ранее изучалась в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) II фазы с участием пациентов с недостаточным ответом на иФНОα. В этом исследовании, проводившемся в Японии, Южной Корее и на Тайване, больные получали плацебо или ОКЗ в дозе 60, 120 или 240 мг 1 раз в 4 нед либо 60 или 120 мг 1 раз в 2 нед [12]. В клинической программе III фазы CREDO 25 (1,5%) из 1648 рандомизированных пациентов также относили себя к азиатской расе [9]. Вместе с тем данные реальной практики о применении ОКЗ при РА в азиатской популяции до настоящего времени не представлены.

Наша группа пациентов характеризовалась меньшей средней длительностью заболевания (чуть более 2 лет), в то время

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Все НЯ, зарегистрированные в исследовании
Table 3. All observed adverse events in the study

НЯ	FAS (n=26)	
	количество пациентов, n (%)	количество случаев
Всего	15 (57,7)	31
Нарушения со стороны глаз	1 (3,8)	1
Отек века	1 (3,8)	1
Общие нарушения и изменения в месте введения препарата	1 (3,8)	1
Неэффективность препарата	1 (3,8)	1
Нарушения со стороны печени и желчных путей	1 (3,8)	2
Холестит	1 (3,8)	1
ЖКБ	1 (3,8)	1
Инфекции и инвазии	1 (3,8)	1
Перитонит	1 (3,8)	1
Лабораторные отклонения	14 (53,8)	20
Анемия	7 (26,9)	7
Тромбоцитопения	2 (7,7)	2
Лимфопения	2 (7,7)	2
Нейтропения	5 (19,2)	5
Повышение уровня трансаминаз	4 (15,4)	4
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	2 (7,7)	2
Артралгии	1 (3,8)	1
Обострение РА	1 (3,8)	1
Нарушения со стороны нервной системы	1 (3,8)	1
Головная боль	1 (3,8)	1
Психические нарушения	1 (3,8)	2
Апатия	1 (3,8)	1
Перепады настроения	1 (3,8)	1
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	1 (3,8)	1
Аллергический дерматит	1 (3,8)	1

Примечание. FAS (Full Analysis Set) – популяция всех включенных в анализ пациентов; ЖКБ – желчнокаменная болезнь.

как в исследовании CREDO она достигала 7,5 года. Такое различие может быть обусловлено сложившейся в последнее время тенденцией к более раннему назначению как ГИБП в целом, так и иИЛ6 в частности. Аналогичная закономерность наблюдалась для длительности предшествующей терапии МТ (медиана – 12 [10,0; 15,0] мес, которая была значительно меньше, чем в исследовании CREDO). В отношении остальных показателей, включая возраст, пол, а также исходную активность болезни, данные трех исследований сопоставимы.

В нашем исследовании, как и в работе T. Takeuchi и соавт. [12], в качестве ключевого параметра активности болезни оценивалось изменение DAS28-СРБ. В работе указанных авторов DAS28-СРБ через 12 нед снижался на 2,22–2,67. У наших пациентов медиана DAS28-СРБ исходно составила 5,21 [4,76; 6,02], а к визиту 3 (через 12 нед) – 1,99 [1,40; 2,83], т. е. ее снижение было сопоставимым – 3,22. Разница может быть обусловлена тем, что в реальной практике не у всех пациентов были получены результаты анализа уровня СРБ и динамика DAS28-СРБ оценивалась у части популяции.

В исследовании CREDO 2 к 24-й неделе DAS28-СРБ $\leq 3,2$ отмечался у 53,9% пациентов, получавших ОКЗ каждые 4 нед, и у 52,2% при введении ОКЗ каждые 2 нед. В нашей популяции доля пациентов с ремиссией и низкой активностью

через 24 нед составила 53,8%, что подтверждает применимость результатов клинических исследований в реальной практике и возможность снижения активности воспаления у пациентов с РА при назначении ОКЗ.

Динамика CDAI и SDAI также соответствовала данным клинических испытаний, подтверждающих мощный противовоспалительный эффект иИЛ6. Возможность отмены ГК свидетельствует о хорошем контроле заболевания.

Как уже упоминалось, отмеченные НЯ соответствовали известному профилю безопасности иИЛ6 и были ожидаемыми. Так, в исследовании T. Takeuchi и соавт. [12] применение ОКЗ сопровождалось снижением числа лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов начиная с 1-й недели терапии, оно оставалось сниженным, но относительно стабильным на протяжении всего периода лечения. В то же время ни в указанном исследовании, ни в нашей работе эти изменения не были выраженными и не достигали степени 3 или 4 по CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events – общий критерий терминологии по классификации НЯ).

К ограничениям данного исследования следует отнести относительно небольшой объем выборки и отсутствие контрольной группы. Результаты получены в открытом несравнительном наблюдении, что накладывает ограничения на интерпретацию эффективности (не исключены эффект пла-

цебо, субъективность оценки и др.). Тем не менее совпадение наших данных с результатами, полученными в РКИ и в реальной клинической практике в других странах, подтверждает значимость наблюдаемого эффекта.

Заключение. Таким образом, применение ОКЗ может рассматриваться как эффективный и безопасный вариант лечения пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

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

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3.
- Chen YC, Huang CM, Liu TY, et al. Effects of Human Leukocyte Antigen DRB1 Genetic Polymorphism on Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (ANTI-CCP) and Rheumatoid Factor (RF) Expression in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 27;24(15):12036. doi: 10.3390/ijms241512036
- Prasad P, Kumar A, Gupta R, et al. Caucasian and Asian specific rheumatoid arthritis risk loci reveal limited replication and apparent allelic heterogeneity in north Indians. *PLoS One*. 2012;7(2):e31584. doi: 10.1371/journal.pone.0031584. Epub 2012 Feb 15.
- Felson DT. Comparing the prevalence of rheumatic diseases in China with the rest of the world. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1):106. doi: 10.1186/ar2369. Epub 2008 Feb 25.
- Suenaga Y, Yasuda M, Zhao Y, et al. Rheumatoid arthritis in the Northeastern area of the People's Republic of China and Western Japan. *Clin Rheumatol*. 1995 Jan;14(1):76-80. doi: 10.1007/BF02208088.
- Back HJ, Lim MJ, Park W, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in Korean patients with active rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2019 Jul;34(4):917-931. doi: 10.3904/kjim.2017.159. Epub 2018 Jan 17.
- Jinno S, Onishi A, Dubreuil M, et al. Comparison of the drug retention and reasons for discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-6 inhibitors in Japanese patients with elderly-onset rheumatoid arthritis — the ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2021 Apr 15;23(1):116. doi: 10.1186/s13075-021-02496-w.
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Ингибиторы интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(8):16-21. [Karateyev DE, Luchikhina EL. Interleukin 6 Inhibitors in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(8):16-21. (In Russ.)].
- 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.
- Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct; 23(5 Suppl 39):S93-9.
- Baimukhamedov C, Togizbayev G, Mirakhmedova K, et al. Increasing autoimmune rheumatic diseases as a consequence of the COVID-19 pandemic: A hypothesis or fact? *Int J Rheum Dis*. 2024 Jan;27(1):e15011. doi: 10.1111/1756-185X.15011. Epub 2023 Dec 22
- Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):15-23. doi: 10.3109/14397595.2015.1074648. Epub 2015 Sep 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.03.2025/08.05.2025/13.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Данная работа выполнена при спонсорской поддержке компании Р-Фарм. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в сборе данных, разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

This program was carried out with the sponsorship of JSC R-Pharm. 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.

Тогизбаев Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-7842-1871>
Парпиева Д.И. <https://orcid.org/0009-0001-7314-7658>
Максот Д.А. <https://orcid.org/0009-0006-8312-9337>

О целесообразности длительного приема низких доз глюкокортикоидов пациентами пожилого возраста с ревматоидным артритом

Гордеев А.В.¹, Матьянова Е.В.¹, Зоткин Е.Г.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

При ведении пациентов пожилого возраста с ревматоидным артритом (РА) важно соблюдать баланс между безопасностью и эффективностью лечения, в первую очередь это относится к использованию глюкокортикоидов (ГК). Несмотря на десятилетия применения ГК в комплексной терапии РА, вопросы оптимальной безопасной дозы, продолжительности терапии, целесообразности ее отмены или вообще отказа от назначения этих препаратов остаются нерешенными.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность многолетнего приема низких доз ГК у пожилых больных РА по данным реальной клинической практики.

Материал и методы. В ретроспективный одномоментный анализ включено 967 пациентов с активным РА (ACR/EULAR, 2010), госпитализированных в специализированный ревматологический стационар, не ответивших на традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и нуждавшихся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных сБПВП. Из общей группы были выделены пациенты, ранее получавшие пероральные ГК в течение ≥ 6 мес ($n=658$). Группу А ($n=385$) составили больные РА молодого и среднего возраста (18–59 лет), группу Б ($n=225$) — пожилого и старческого возраста (≥ 60 лет). У всех больных оценивали клинико-лабораторную активность РА, распространенность внесуставных проявлений, тяжесть и прогрессирование РА, а также особенности его фармакотерапии. У всех больных РА был изучен профиль сопутствующей патологии с использованием кумулятивного индекса заболеваний CIRS.

Результаты и обсуждение. Медиана периода непрерывного приема ГК у пожилых пациентов с РА составила 43 [13,5; 125] мес, средняя доза — $6,2 \pm 3,3$ мг/сут. Длительность терапии ГК прямо коррелировала со временем, прошедшим между дебютом артрита и началом терапии ГИБП. При сопоставимых клинических и лабораторных показателях воспалительной активности (DAS28, SDAI, CDAI и др.) отличительными чертами РА у больных пожилого и старческого возраста оказались: статистически значимо большая длительность ($p<0,0001$) и тяжесть суставного заболевания, более частое выявление ($p=0,0006$) ревматоидного фактора и внесуставных проявлений РА, большая частота хирургических вмешательств на суставах ($p<0,0001$), в том числе тотального эндопротезирования ($p=0,0009$) крупных и артропластики мелких ($p=0,003$) суставов. Пациенты этой группы по сравнению с больными РА молодого и среднего возраста значительно чаще страдали ишемической болезнью сердца ($p<0,0001$), инфарктом миокарда ($p=0,03$), цереброваскулярной болезнью ($p=0,0003$), полиневропатией ($p=0,004$), хроническим гастритом ($p=0,002$), интерстициальным заболеванием легких ($p<0,0001$), хронической болезнью почек ($p<0,0001$), сахарным диабетом 2-го типа ($p=0,006$), катарактой ($p<0,0001$), ожирением ($p<0,0001$) и остеопорозом ($p<0,0001$), что приводило к значимому повышению индекса мультиморбидности CIRS ($p<0,0001$).

Заключение. Многолетнее использование низких доз ГК у больных РА пожилого и старческого возраста не сопровождалось снижением активности заболевания и рентгенологического прогрессирования, рациональным использованием сБПВП, существенно отдалало своевременное назначение ГИБП и обуславливало повышение мультиморбидной нагрузки в целом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; пожилой возраст; глюкокортикоиды; мультиморбидность.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Зоткин ЕГ, Ли́ла АМ. О целесообразности длительного приема низких доз глюкокортикоидов пациентами пожилого возраста с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2025;19(3):80–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-80-86

On the advisability of long-term use of low-dose glucocorticoids in elderly patients with rheumatoid arthritis

Gordeev A.V.¹, Matyanova E.V.¹, Zotkin E.G.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia

In managing elderly patients with rheumatoid arthritis (RA), it is essential to maintain a balance between treatment efficacy and safety, particularly concerning the use of glucocorticoids (GCs). Despite decades of GC use in comprehensive RA therapy, questions regarding the optimal safe dose, treatment duration, and the necessity of discontinuation or complete avoidance of these drugs remain unresolved.

Objective: to assess the efficacy and safety of long-term low-dose GC use in elderly RA patients based on real-world clinical data.

Material and methods. A retrospective cross-sectional analysis was conducted on 967 patients with active RA (ACR/EULAR, 2010) hospitalized in a specialized rheumatology center, who were non-responders to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) and required initiation/resumption/switch of biologic DMARDs (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs. From the total sample, patients who had been receiving oral GCs for ≥ 6 months were selected ($n=658$). Group A ($n=385$) included young and middle-aged patients (18–59 years), and Group B ($n=225$) included elderly patients (≥ 60 years). Clinical and laboratory disease activity, extra-articular manifestations, severity and progression of RA, and pharmacotherapy features were assessed in all patients. Comorbidities were evaluated in all patients using the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS).

Results and discussion. The median duration of continuous GC use in elderly RA patients was 43 [13.5; 125] months, with a mean daily dose of 6.2 ± 3.3 mg. The duration of GC therapy positively correlated with the time from arthritis onset to initiation of bDMARDs. Despite comparable inflammatory activity indicators (DAS28, SDAI, CDAI, etc.), RA in elderly patients was characterized by significantly longer disease duration ($p < 0.0001$), greater severity, higher frequency of rheumatoid factor positivity and extra-articular manifestations of RA ($p = 0.0006$), more frequent joint surgeries ($p < 0.0001$), including total joint replacement ($p = 0.0009$) and small joint arthroplasty ($p = 0.003$). Compared to younger patients, elderly RA patients had significantly higher rates of comorbid conditions: coronary artery disease ($p < 0.0001$), myocardial infarction ($p = 0.03$), cerebrovascular disease ($p = 0.0003$), polyneuropathy ($p = 0.004$), chronic gastritis ($p = 0.002$), interstitial lung disease ($p < 0.0001$), chronic kidney disease ($p < 0.0001$), type 2 diabetes mellitus ($p = 0.006$), cataracts ($p < 0.0001$), obesity ($p < 0.0001$), and osteoporosis ($p < 0.0001$), which resulted in a significantly higher CIRS multimorbidity index ($p < 0.0001$).

Conclusion. Long-term use of low-dose GCs in elderly RA patients was not associated with improved disease control in terms of disease activity or radiographic progression, nor with rational use of csDMARDs. It significantly delayed the timely initiation of bDMARDs and contributed to increased multimorbidity burden overall.

Keywords: rheumatoid arthritis; elderly age; glucocorticoids; multimorbidity.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Matyanova EV, Zotkin EG, Lila AM. On the advisability of long-term use of low-dose glucocorticoids in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(3):80–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-80-86

Открытие в 1949 г. эффекта глюкокортикоидов (ГК) как сильнодействующих противовоспалительных средств произвело революцию в терапии воспалительных заболеваний, включая РА [1]. Длительное использование ГК в низких дозах до сих пор повсеместно распространено и включено в различные схемы лечения РА, но и спустя десятилетия нет окончательного ответа на вопрос об оптимальном балансе между их эффективностью и безопасностью [2, 3].

Поскольку результаты метаанализов убедительно демонстрируют, что терапия ГК снижает активность РА [4] и замедляет прогрессирование деструкции суставов [5], непрекращающиеся дебаты сосредоточены в основном на вреде этих лекарственных средств [2, 3, 6]. Очевидно, что безопасность терапии ГК непосредственно связана с их дозой и продолжительностью применения [7, 8]. Созданная EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) целевая группа пришла к выводу, что риск вреда для большинства пациентов, длительно (≥ 6 мес) получающих ГК, низок при дозах < 5 мг/сут и увеличивается при дозах > 10 мг/сут [8]. При этом крайне важно, что при дозах ГК от 5 до 10 мг/сут именно такие специфические характеристики пациента, как возраст, пол, сопутствующие заболевания и генетическая предрасположенность, будут определять фактический и потенциальный риск вреда терапии ГК [2, 8, 9].

Хорошо известно, что распространенность РА увеличивается с возрастом, достигая пика у пациентов 70 лет [10]. У пожилых больных РА отмечается самый высокий риск вреда, связанного с лечением ГК, учитывая не только уже имеющиеся

сопутствующие заболевания, но и весьма вероятное возникновение на фоне такой терапии сопутствующей патологии *de novo* [11]. Однако пожилые пациенты с РА недостаточно представлены или даже исключены из клинических исследований, которые могли бы обеспечить доказательную базу для выбора оптимальной практической стратегии использования ГК при РА [12–15].

Материал и методы. В анализ включено 967 госпитализированных в специализированный ревматологический стационар пациентов с активным РА, соответствовавших критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (2010), не ответивших на традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и нуждавшихся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных сБПВП (тсБПВП). Всем пациентам с РА проводили общепринятое клинко-инструментальное обследование [16]. Для оценки профиля сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [17, 18].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании.

На рисунке представлена схема формирования исследуемых групп. Из общей группы были выделены пациенты, ранее получавшие пероральные ГК в течение ≥ 6 мес ($n=658$). Группу А ($n=385$) составили больные РА молодого и среднего

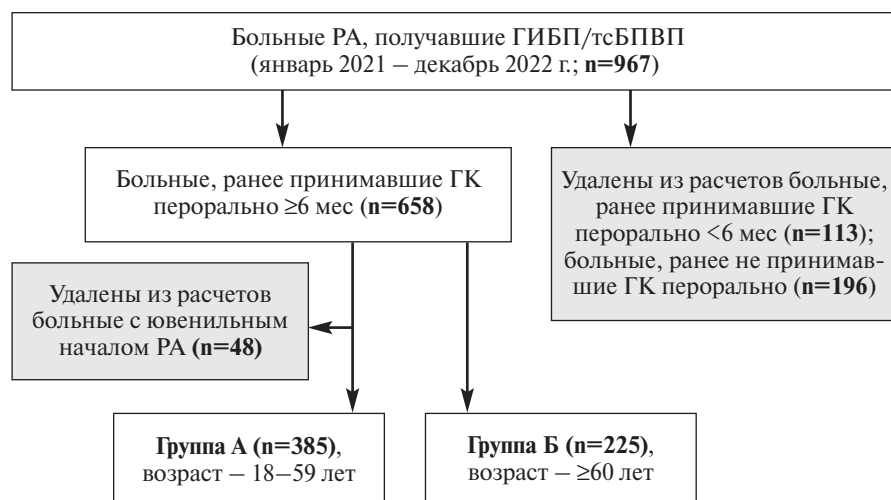


Схема формирования исследуемых групп
Group formation scheme

возраста (18–59 лет), которые использовали пероральные ГК в течение ≥ 6 (от 6 до 85) мес. Медиана длительности приема ГК в этой группе достигала 44 [19; 96] мес. В группу Б ($n=225$) вошли пациенты с РА пожилого и старческого возраста (≥ 60 лет), которые также получали пероральные ГК в течение ≥ 6 мес. Медиана их непрерывного приема — 43 [13,5; 125] мес. На момент включения в исследование все пациенты групп А и Б продолжали принимать ГК в средней дозе $7,2 \pm 4,0$ и $6,2 \pm 3,3$ мг/сут соответственно.

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера. Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с ненормальным распределением признака применялся тест Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В двух группах пациентов с РА, длительно принимавших ГК, проведен сравнительный анализ особенностей течения и терапии собственно РА (болезнь-специфические признаки) и характеристик больных в целом — сопутствующие заболевания, возможные осложнения терапии и др. Отличительными чертами РА у больных пожилого и старческого возраста (группа Б) оказались: статистически значимо большая длительность РА ($p < 0,0001$), более частое выявление ($p = 0,0006$) ревматоидного фактора (РФ) и внесуставных проявлений, в том числе синдрома Шегрена ($p = 0,02$), ревматоидных узелков ($p < 0,0001$) и ин-

Таблица 1. Фармакотерапия у пациентов с РА: сБПВП, ГК и ГИБП/тсБПВП ($n=610$)
Table 1. Pharmacotherapy in RA patients: csDMARDs, GCs, and bDMARDs/tsDMARDs ($n=610$)

Показатель	Группа А ($n=385$)	Группа Б ($n=225$)	p
Число сБПВП в анамнезе, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	Нз
сБПВП, n (%):			
МТ	235 (61)	150 (66,7)	Нз
ЛЕФ	25 (6,5)	12 (5,3)	Нз
ГКХ	32 (8,3)	11 (4,9)	Нз
ССЗ	78 (20,3)	37 (16,4)	Нз
комбинированная терапия	15 (3,9)	15 (6,7)	Нз
Длительность непрерывного приема первого сБПВП, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [6; 40]	21 [5; 55]	Нз
Число ГИБП/тсБПВП в анамнезе, включая назначенные при текущей госпитализации, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,03
Возраст начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, $M \pm SD$	$43,9 \pm 9,8$	$63 \pm 5,6$	0,0001
Период от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 12]	10 [4; 17]	0,0001
Длительность терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 3]	1 [0; 5]	0,0001
Первый ГИБП/тсБПВП, n (%):			
иФНО α	151 (39,2)	53 (23,6)	0,0001
иИЛ6	22 (5,7)	21 (9,3)	Нз
ингибиторы В-клеток	164 (42,6)	123 (54,7)	0,004
ингибиторы костимуляции	24 (6,2)	18 (8)	Нз
иJAK	24 (6,2)	8 (3,6)	Нз
другие	0	2 (0,9)	Нз

Примечание. ЛЕФ — лефлуномид; ГКХ — гидроксихлорохин; ССЗ — сульфасалазин; иФНО α — ингибиторы фактора некроза опухоли α ; иИЛ6 — ингибиторы интерлейкина 6; иJAK — ингибиторы Янус-киназы. Здесь и в табл. 2, 3: Нз — незначимые различия.

терстициального заболевания легких — ИЗЛ ($p<0,0001$). Частота операций на суставах в целом ($p<0,0001$), в том числе тотального эндопротезирования ($p=0,0009$) крупных (в основном тазобедренных) и артропластики мелких ($p=0,003$) суставов, в группе Б была значимо выше: в них нуждался почти каждый 3-й пациент (27,6%). Эти больные значимо реже ($p=0,02$) имели III и значимо чаще — II группу инвалидности ($p=0,0001$). Частота формирования труднолечимого (difficult-to-treat, D2T) варианта РА в изучаемых группах была сопоставима.

На момент госпитализации у больных обеих групп клинические и лабораторные показатели активности РА по всем стандартным индексам также были сопоставимы. Доля при-

нимающих ГК и их средняя суточная доза в группе Б (!) были статистически значимо ниже ($p=0,007$).

Анализ особенностей фармакотерапии РА у больных сравниваемых групп представлен в табл. 1. Пациенты двух групп имели схожий анамнез применения сБПВП. Метотрексат (МТ) являлся лидером среди изначально назначаемых препаратов этой группы. Комбинированную терапию сБПВП получали единичные больные обеих групп — от 3,9 до 6,7%. При этом на фоне длительного приема ГК треть больных в каждой группе и вовсе обходилась без сБПВП.

Суммарная длительность пероральной терапии ГК в группах А и Б не различалась, а средняя ($6,2\pm 3,3$ и $7,2\pm 4$ мг/сут; $p=0,007$) и максимальная ($11,6\pm 7,3$ и $14\pm 11,6$ мг/сут;

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов с РА ($n=610$)

Table 2. Comorbidities in RA patients ($n=610$)

Показатель	Группа А ($n=385$)	Группа Б ($n=225$)	p
АГ	141 (36,6)	160 (71,1)	$<0,0001$
ИБС	12 (3,1)	36 (16)	$<0,0001$
ИМ в анамнезе	8 (2,1)	12 (5,3)	0,03
Тромбозы в анамнезе	8 (2,1)	4 (1,8)	Нз
Инсульт в анамнезе	5 (1,3)	8 (3,6)	Нз
ЦВЗ/дисциркуляторная энцефалопатия	32 (8,3)	41 (18,2)	0,0003
Полиневропатия	30 (7,8)	34 (15,1)	0,004
Хронический гастрит	124 (32,2)	100 (44,4)	0,002
Язвенная болезнь	31 (8,1)	25 (11,1)	Нз
Вирусный гепатит	17 (4,4)	9 (4)	Нз
Бронхиальная астма	13 (3,4)	11 (4,9)	Нз
ИЗЛ	23 (6)	41 (18,2)	$<0,0001$
Туберкулез в анамнезе	35 (9,1)	25 (11,1)	Нз
Амилоидоз почек (биопсия)	1 (0,3)	17 (7,6)	Нз
ХБП	6 (1,6)	32 (14,2)	$<0,0001$
Мочекаменная болезнь	26 (6,8)	22 (9,8)	Нз
СД	15 (3,9)	21 (9,3)	0,006
Патология щитовидной железы	60 (15,6)	48 (21,3)	Нз
Псориаз	18 (4,7)	12 (5,3)	Нз
Катаракта	106 (27,5)	111 (49,3)	$<0,0001$
Остеопороз	62 (16,1)	92 (40,9)	$<0,0001$
ИМТ, $M\pm SD$	$25,2\pm 5,0$	$27,2\pm 4,9$	$<0,0001$
Ожирение (ИМТ >30), %	14	26	$<0,001$
АД на момент поступления в стационар, мм рт. ст., $M\pm SD$:			
систолическое	$121,6\pm 3,3$	$127,6\pm 3,9$	$<0,0001$
диастолическое	$76,9\pm 8,2$	$78,8\pm 7,9$	0,005

Примечание. Показатели представлены как n (%), если не указано иначе. АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЦВЗ — цереброваскулярное заболевание; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление.

$p=0,005$) дозы преднизолона, по данным медицинской документации, у пожилых больных РА были значимо ниже (!), чем у пациентов молодого и среднего возраста.

Число использованных ГИБП/тсБПВП разных классов в группе Б было значимо меньше ($p=0,03$), начало терапии ГИБП приходилось на более поздний возраст, что вполне понятно, но при этом пауза между дебютом РА и назначением ГИБП/тсБПВП была значимо большей ($12,4 \pm 10,4$ года; $p<0,0001$), как и время до момента включения в исследование ($2,9 \pm 3,9$ года; $p<0,0001$). Длительность терапии ГК прямо коррелировала со временем, прошедшим между дебютом артрита и началом терапии ГИБП ($R_s=0,39$).

Частота и структура сопутствующей патологии у больных активным РА двух групп представлена в табл. 2. Средний возраст пациентов группы Б составлял $65,9 \pm 4,5$ года. При этом частота сопутствующих заболеваний у них была значимо выше, чем у пациентов с РА молодого и среднего возраста.

Как показано в табл. 3, пациенты с РА пожилого возраста, длительно принимавшие ГК (группа Б), имели большее число и тяжесть сопутствующих заболеваний ($p<0,0001$), что закономерно нашло отражение в значимо большем числе вовлеченных в патологический процесс систем и органов ($p<0,0001$) и в значимом увеличении индекса мультиморбидности CIRS ($p<0,0001$).

Таблица 3. CIRS у пациентов с РА, $M \pm SD$ ($n=610$)

Table 3. CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) in RA patients, $M \pm SD$ ($n=610$)

Показатель	Группа А ($n=385$)	Группа Б ($n=225$)	p
Число вовлеченных систем органов	$4,4 \pm 1,9$	$6,2 \pm 1,9$	$<0,0001$
Сумма баллов	8 ± 3	$11,4 \pm 4$	$<0,0001$
Индекс тяжести	$1,9 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,4$	Нз
CIRS	$3,9 \pm 0,9$	$4,3 \pm 1,2$	$<0,0001$

Обсуждение. Как уже было отмечено, задачей нашего ретроспективного исследования была попытка выявить особенности течения РА и противоречивости терапии, которые, вероятно, и побуждали врачей и/или пациентов пожилого и старческого возраста так длительно (вопреки всем известным рекомендациям [7, 16]) использовать ГК. В то же время мы хотели оценить, насколько уместно и безопасно применение ГК у этих больных с непрерывно накапливающимися сопутствующими заболеваниями [11, 18], полипрагмазией и различными гериатрическими синдромами [19, 20].

Клинический «портрет» РА у больных пожилого возраста, длительно принимавших ГК, в нашем исследовании не в полной мере совпал с традиционными представлениями [21–23]. Клиническая картина и течение РА у них оказались «типично атипичными». Заметными отличиями группы пожилых пациентов от группы больных молодого и среднего возраста были большие длительность и тяжесть течения (рентгенологическая стадия) РА, частота выявления РФ и внесуставных проявлений (ИЗЛ, ревматоидные узелки, сухой синдром) при одинаковой активности заболевания. Возможно, именно эти характеристики РА и стали причиной назначения длительной терапии низкими дозами ГК у пожилых пациентов.

Полученные нами результаты не подтверждают, что в российской когорте пациентов с РА пожилого возраста многолетнее использование низких доз ГК в сочетании с сБПВП/ГИБП/тсБПВП оказывает дополнительное позитивное влияние на активность, частоту развития некоторых внесуставных проявлений и рентгенологическое прогрессирование, в отличие от проспективных исследований, в которых этот эффект был продемонстрирован [4–6, 8]. В то же время длительная гормональная терапия может способствовать усилению остеопороза (у 41% больных) и остеонекроза, повышению частоты вынужденного и раннего эндопротезирования суставов [24]. На наш взгляд, именно синергизм влияния пожилого возраста и ГК на костный метаболизм приводил к перечисленным выше последствиям, поскольку пожилые больные по сравнению с пациентами молодого возраста при одинаковой длительности терапии ГК использовали значимо меньшие их дозы. Многие исследования показали, что осложнения такого лечения часто неадекватно контролируются [9, 25, 26]. Аналогичная ситуация наблюдалась и у наших больных РА обеих групп, которым практически не назначалась антирезорбтивная терапия.

Фармакотерапию у пожилых больных РА трудно признать полноценной: треть пациентов вообще не получала сБПВП; крайне мало больных использовали комбинированную те-

рапию; в меньшем числе случаев применялись различные классы ГИБП, сильно задерживалось их назначение и реже происходила смена, что было сопряжено с увеличением продолжительности использования этих препаратов, несмотря на возможную неэффективность. Подобный «осторожный» подход к терапии РА у пожилых пациентов следует признать неадекватным и труднообъяснимым с рациональной точки зрения, поскольку отсутствуют доказательства того, что возраст сам по себе существенно влияет на терапевтический ответ или провоцирует развитие большего числа нежелательных явлений [19, 27, 28]. По нашему мнению, у больного пожилого возраста с РА эффективность многолетнего (по сути, бесконтрольного) использования ГК, даже в низких дозах, едва ли сможет «компенсировать» очевидный риск развития ГК-индуцированных/катализированных соматических осложнений, которые, по-видимому, во многом и будут определять долгосрочный прогноз в целом. Средний возраст больных РА, включенных в многочисленные рандомизированные контролируемые исследования, был примерно на 5,2 года меньше, чем средний возраст участников популяционных исследований, подобных нашему [29].

Обсервационные исследования, напоминающие нашу работу, в которые вошло большое число пациентов с более длительным периодом наблюдения, позволяют лучше ин-

терпретировать данные о безопасности. Полученные результаты показывают, что основной мишенью многолетнего применения ГК у пациентов с РА пожилого возраста оказалось не суставное заболевание, а сам больной.

Ранее при изучении влияния длительного приема ГК в низких дозах на популяцию больных РА в целом, независимо от возраста, нам [3], как и целевой группе EULAR [7], не удалось подтвердить, что низкие дозы ГК способствуют более частому развитию язвенной болезни, СД, АГ, ИБС. Противоположная ситуация наблюдалась у наших больных РА пожилого возраста (см. табл. 2 и 3). Мультиморбидность является скорее нормой, чем исключением, у пожилых пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, включая РА [18]. У пожилых пациентов мультиморбидность возникает на ранней стадии РА, а накопление хронических заболеваний/состояний с течением времени происходит быстрее, чем у пациентов без РА [11]. При этом число сопутствующих заболеваний увеличивается с возрастом, нарастанием активности и продолжительности РА и не в последнюю очередь зависит от характера терапии [11]. Это продемонстрировали и результаты нашего исследования. Лишь весьма условно выявленные многочисленные сопутствующие заболевания можно разделить на две большие группы. Первая группа — это состояния, развитие которых может быть напрямую связано с лекарственным гиперкортицизмом; АГ, СД, ожирение, остеопороз и катаракта. Напомним, что суточная доза ГК у наших пациентов с РА пожилого возраста составила в среднем $6,2 \pm 3,3$ мг. Другими словами, лечение преднизолоном даже в столь низкой дозе увеличивает общее количество доступных организму ГК. Вторая группа — многочисленные грозные нозологии (атеросклероз, ИБС, ИМ, ЦВЗ, ХБП, ИЗЛ). В этом случае длительное/постоянное лекарственно поддерживаемое состояние гиперкортицизма может способствовать их обострению и/или неуклонному прогрессированию. Выявленное нами значимое увеличение частоты ХБП у пожилых больных РА (реносиновиальный альянс) настоятельно требует дальнейшего изучения, хотя можно предположить, что при дли-

тельном течении РА формируется своеобразная хроническая ревматоидная болезнь почек.

Пожилым возраст, мультиморбидность и полипрагмазия повышают оценку активности РА. Так, по данным регистра British Society for Rheumatology, вероятность достижения клинической ремиссии РА через 1 год после начала лечения сБПВП снижалась на 28% с каждым дополнительным сопутствующим заболеванием, а каждое дополнительное лекарство снижало на 8% вероятность достижения хорошего ответа на терапию РА [30].

Складывается впечатление, что у пожилых пациентов с РА развитие каждого последующего ГК-ассоциированного сопутствующего заболевания способно искажать результаты оценки активности РА и эффективности терапии, побуждая ревматологов к необоснованному ее усилению (увеличению суточной дозы ГК и/или пролонгации гормональной терапии), что, в свою очередь, может индуцировать или ускорить развитие очередного сопутствующего заболевания.

Заключение. После десятилетий использования ГК в комплексной терапии РА вопросы об их оптимальной безопасной дозе и продолжительности лечения остаются нерешенными [2]. Ведется дискуссия о целесообразности не только отмены, но и вообще назначения ГК [6, 9]. Результаты проведенного нами ретроспективного исследования показали, что многолетнее использование низких доз ГК у больных РА пожилого и старческого возраста не приводило к снижению активности заболевания, замедлению рентгенологического прогрессирования, рациональному использованию сБПВП, существенно задерживало своевременное назначение ГИБП и сопровождалось повышением мультиморбидной нагрузки.

Сегодня высказываются сомнения относительно использования ГК в реальной клинической практике у пожилых больных РА. Данные настоящей работы послужили основанием для изменения наших взглядов на терапию ГК — от осторожного одобрения [3] до резкого неприятия, вплоть до исключения ГК из арсенала лекарственных средств у этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949 Apr 13;24(8):181-97.
2. Buttgeriet F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Apr;16(4):239-246. doi: 10.1038/s41584-020-0370-z. Epub 2020 Feb 19.
3. Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Галушко ЕА. Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». Терапевтический архив. 2023;95(5):380-385. [Gordeev AV, Mat'yanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: a therapeutic "freeze frame". *Terapevticheskii arkhiv.* 2023; 95(5):380-385. (In Russ.).]
4. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998(2):CD001158. doi: 10.1002/14651858.CD001158.
5. Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;2007(1):CD006356. doi: 10.1002/14651858.CD006356.
6. Santiago T, Voshaar M, de Wit M, et al. Patients' and rheumatologists' perspectives on the efficacy and safety of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis—an international survey within the GLORIA study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jul 1;60(7):3334-3342. doi: 10.1093/rheumatology/keaa785.
7. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: 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):81-94. doi: 10.1136/ard-2022-223358. Epub 2022 Nov 21.
8. Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun; 75(6):952-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916. Epub 2016 Mar 1.
9. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul;81(7):925-936. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957. Epub 2022 May 31.
10. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):646-56. Epub 2003 Nov 14.
11. England BR, Roul P, Yang Y, et al.

- Burden and trajectory of multimorbidity in rheumatoid arthritis: a matched cohort study from 2006 to 2015. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar; 80(3):286-292. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218282. Epub 2020 Oct 8.
12. Forsat ND, Palmowski A, Palmowski Y, et al. Recruitment and retention of older people in clinical research: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Dec;68(12): 2955-2963. doi: 10.1111/jgs.16875. Epub 2020 Oct 19.
13. Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1491-6. doi: 10.1136/ard.2006.069252. Epub 2007 Apr 5.
14. Hanly JG, Lethbridge L. Use of disease-modifying antirheumatic drugs, biologics, and corticosteroids in older patients with rheumatoid arthritis over 20 years. *J Rheumatol*. 2021 Jul;48(7):977-984. doi: 10.3899/jrheum.200310. Epub 2020 Aug 1.
15. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open*. 2020 Jan;6(1): e000536. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000536.
16. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(5):557-71. (In Russ.)].
17. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237-48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.
18. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. Современная ревматология. 2019;13(3):10-6. [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-6. (In Russ.)]. doi:10/14412/1996-7012-2019-3-10-16
19. Onna M, Boonen A. Challenges in the management of older patients with inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Jun;18(6):326-334. doi: 10.1038/s41584-022-00768-6. Epub 2022 Mar 21.
20. Alsaleh G, Richter FC, Simon AK. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Dec;18(12):694-710. doi: 10.1038/s41584-022-00863-8. Epub 2022 Nov 3.
21. Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ, Tournadre A. Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1;58(5):748-764. doi: 10.1093/rheumatology/key165.
22. Soubrier M, Mathieu S, Payet S, et al. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010 Jul;77(4):290-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.04.004. Epub 2010 May 31.
23. Chen DY. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. *Gerontology*. 2009;55(3):250-8. doi: 10.1159/000164393. Epub 2008 Oct 13.
24. Chotiarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Aug;16(8):437-447. doi: 10.1038/s41574-020-0341-0. Epub 2020 Apr 14.
25. Van den Oever IAM, Heslinga M, Griep EN, et al. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients still suboptimal: the implementation of cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis project. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9): 1472-1478. doi: 10.1093/rheumatology/kew497.
26. Saag KG, Gehlbach SH, Curtis JR, et al. Trends in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol*. 2006 Aug; 33(8):1651-7.
27. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102528. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102528. Epub 2020 Mar 29.
28. Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ, Soubrier M. Overview of biologic treatments in the elderly. *Joint Bone Spine*. 2015 May;82(3):154-60. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.012. Epub 2014 Dec 29.
29. Palmowski A. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun; 48(6):983-989. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017. Epub 2018 Nov 2.
30. Bechman K, Clarke BD, Rutherford AI, et al. Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 1;58(10): 1767-1776. doi: 10.1093/rheumatology/kez037.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.11.2024/14.04.2025/27.04.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме №125020301268-4.

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.

This study was conducted within the framework of the state research assignment №125020301268-4.

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.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Матьянова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

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

Удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом, по данным дистанционной оценки: пилотное исследование ОПТИМА (Оценка Пациентами Тяжести, Исходов и Медицинской помощи при Артрите)

Полищук Е.Ю.¹, Каратеев А.Е.¹, Махмудов Х.Р.², Калашников К.С.¹,
Булгакова Н.А.³, Ли́ла А.М.^{1,4}

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

²Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе;

³Общероссийская общественная организация инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда», Москва; ⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Республика Таджикистан, 734003, Душанбе, проспект Рудаки, 139; ³Россия, 115516, Москва, ул. Промышленная, 11, стр. 3;

⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Ведущие российские и мировые эксперты признают необходимость включения в динамический контроль состояния больных ревматоидным артритом (РА) параметров, оцениваемых самим пациентом (ПОСП). Интегральным показателем общего самочувствия и удовлетворенности лечением является состояние симптомов, приемлемое для пациента (ССПП).

Цель исследования — определить удовлетворенность пациентов с РА своим самочувствием и результатами лечения, а также ее взаимосвязь с основными проявлениями болезни с помощью дистанционной оценки ПОСП.

Материал и методы. С января 2023 г. по ноябрь 2024 г. проведен онлайн-опрос 2115 пациентов с РА (88,3% женщины, средний возраст — 46,4±13,9 года, медиана длительности болезни — 6 [3; 13] лет), в ходе которого оценивались демографические показатели, терапия, ССПП, ПОСП (боль, усталость, тревога, депрессия, повседневная активность, общая оценка состояния здоровья пациентом — ОСЗП — по числовой рейтинговой шкале — ЧРШ, от 0 до 10). 80% опрошенных получали синтетические базисные противовоспалительные препараты, 23,8% — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназ (иЯК). Глюкокортикоиды (ГК) применяли 39,7%, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — 67,9% больных.

Результаты и обсуждение. Положительную оценку своему состоянию (ССПП+) дали 45,8% пациентов. Боль по ЧРШ составила в среднем 5,6±2,7, усталость — 6,2±2,7, ОСЗП — 5,5±2,5, медиана тревоги — 5 [3; 8], депрессии — 5 [2; 7], ограничения повседневной активности — 5 [3; 7]. Неудовлетворенность своим состоянием (ССПП-) ассоциировалась с мужским полом, умеренной (≥4) или высокой (≥7) интенсивностью ПОСП по ЧРШ, а также с приемом ГК и НПВП. Терапия ГИБП и иЯК показала обратную связь с ССПП-. С помощью бинарной логистической регрессии была сформирована модель, позволяющая прогнозировать ССПП- у больных РА с точностью до 71%. При анализе ROC-кривых пороговое значение логистической функции P составило 49,6%, площадь под кривой — 0,740 (95% доверительный интервал 0,718–0,762), чувствительность модели — 82%, специфичность — 60%.

Заключение. При дистанционной оценке меньше половины пациентов с РА были удовлетворены состоянием своего здоровья. ССПП имеет четкую взаимосвязь с ПОСП и может быть интегральным показателем состояния здоровья и удовлетворенности терапией РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; дистанционная оценка; состояние симптомов, приемлемое для пациента; параметры, оцениваемые самим пациентом; боль; усталость; ограничение повседневной активности; депрессия; тревога.

Контакты: Елена Юрьевна Полищук; dr.pogozheva@mail.ru

Для ссылки: Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ, Махмудов ХР, Калашников КС, Булгакова НА, Ли́ла АМ. Удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом, по данным дистанционной оценки: пилотное исследование ОПТИМА (Оценка Пациентами Тяжести, Исходов и Медицинской помощи при Артрите). Современная ревматология. 2025;19(3):87–93.

DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-87-93

Patient satisfaction with health status in rheumatoid arthritis based on remote assessment: a pilot OPTIMA study (Patient-reported Outcomes, Severity and Medical care in Arthritis)

Polishchuk E.Yu.¹, Karateev A.E.¹, Makhmudov H.R.², Kalashnikov K.S.¹,
Bulgakova N.A.³, Lila A.M.^{1,4}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe; ³All-Russian Non-profit Organization of disabled people "Russian Rheumatological Association "Nadezhda", Moscow; ⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²139, Rudaki Prospect, Dushanbe 734003, Tadzhikistan;

³11, Promyshlennaya Street, Build. 3, Moscow 115516, Russia;

⁴2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia

Leading Russian and international experts recognize the necessity of incorporating patient-reported outcomes (PROs) into the dynamic monitoring of rheumatoid arthritis (RA) patients. An integral indicator of general well-being and treatment satisfaction is the Patient Acceptable Symptom State (PASS).

Objective: To assess patient satisfaction with their health status and treatment outcomes in RA and to evaluate its relationship with key disease manifestations through remote PROs assessment.

Material and methods. From January 2023 to November 2024, an online survey was conducted involving 2,115 RA patients (88.3% women, mean age 46.4 ± 13.9 years, median disease duration 6 [3; 13] years). The survey assessed demographics, therapy, PASS, and PROs (pain, fatigue, anxiety, depression, daily activity limitations, patient global assessment [PGA], using a numerical rating scale [NRS], 0–10). Among respondents, 80% were receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), 23.8% biologic DMARDs (bDMARDs) or Janus kinase inhibitors (JAKi). Glucocorticoids (GCs) were used by 39.7%, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by 67.9% of patients.

Results and discussion. A positive assessment of their health status (PASS+) was reported by 45.8% of patients. Mean NRS scores were: pain – 5.6 ± 2.7 , fatigue – 6.2 ± 2.7 , PGA – 5.5 ± 2.5 , median anxiety – 5 [3; 8], depression – 5 [2; 7], daily activity limitations – 5 [3; 7]. Dissatisfaction (PASS-) was associated with male gender, moderate (≥ 4) or high (≥ 7) NRS PRO scores, and the use of GCs and NSAIDs. bDMARD and JAKi therapy showed an inverse association with PASS-. A binary logistic regression model was developed to predict PASS- in RA patients with an accuracy of up to 71%. ROC curve analysis revealed a threshold value of the logistic function P at 49.6%, area under the curve (AUC) – 0.740 (95% CI 0.718–0.762), model sensitivity – 82%, specificity – 60%.

Conclusion. Fewer than half of RA patients were satisfied with their health status when assessed remotely. PASS is closely associated with PROs and may serve as an integral indicator of health status and treatment satisfaction in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; remote assessment; patient acceptable symptom state; patient-reported outcomes; pain; fatigue; daily activity limitation; depression; anxiety.

Contact: Elena Yuryevna Polishchuk; dr.pogozheva@mail.ru

For reference: Polishchuk EYu, Karateev AE, Makhmudov HR, Kalashnikov KS, Bulgakova NA, Lila AM. Patient satisfaction with health status in rheumatoid arthritis based on remote assessment: a pilot OPTIMA study (Patient-reported Outcomes, Severity and Medical Care in Arthritis). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):87–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-87-93

Современная концепция терапии ревматоидного артрита (РА) «Лечение до достижения цели» предполагает как можно более раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и регулярный контроль их эффективности с оценкой стандартных индексов активности заболевания. Однако мнение пациента об эффективности проводимого лечения и ключевых параметрах оценки здоровья может существенно отличаться от позиции врача. Так, по данным опроса пациентов с РА в Нидерландах, Великобритании, Австрии, Дании, Франции и США [1], самыми важными параметрами здоровья и критериями успешной терапии являются отсутствие или низкий уровень боли и утомляемости, самостоятельность и физическая активность. При этом в серии исследований показано, что примерно треть пациентов, достигших по стандартным индексам (Disease Activity Score 28, DAS28; Clinical Disease Activity Index, CDAI; Simplified Disease Activity Index, SDAI) ремиссии или низкой активности заболевания, продолжают испытывать боль, усталость, утреннюю скованность, тревогу, депрессию и функциональные нарушения [2–4], что определяет необходимость включения параметров, оцениваемых самим пациентом (ПОСП), в динамический контроль состояния здоровья и эффективности терапии [5]. С этой целью используются стандартные валидированные опросники для исследования отдельных параметров, такие как госпитальная

шкала депрессии и тревоги (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS), шкалы для оценки утомляемости (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F; Fatigue Severity Scale, FSS) и функциональных нарушений (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) и др., многомерные опросники оценки здоровья (Routine Assessment of Patient Index Data 3, RAPID 3; European Quality of Life Instrument, EQ-5D; Medical Outcomes Study-Short Form 36, SF-36), а также универсальные шкалы (визуальная аналоговая шкала, числовая рейтинговая шкала, ЧРШ) для оценки боли, общего состояния здоровья и активности заболевания.

Весьма полезной представляется предложенная группой OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) оценка суммарного благополучия пациента, определяемая с помощью параметра «состояние симптомов, приемлемое для пациента» – ССПП (patient acceptable symptom state, PASS) [6–9]. Данный параметр, тесно связанный как с ПОСП, так и с активностью заболевания (оцениваемой по стандартным индексам DAS28, SDAI и CDAI), является интегральным показателем, отражающим точку зрения пациента на активность болезни и субъективное восприятие результата лечения. Он может использоваться в рутинной клинической практике, в том числе для дистанционного динамического контроля за пациентами.

Пандемия COVID-19 дала мощный толчок развитию дистанционных технологий в медицине. Накопленный в этой области опыт показывает, что телемедицинское наблюдение позволяет получить ценную информацию о состоянии здоровья больного, снизить потребность в очных визитах и улучшить взаимодействие между врачом и пациентом [10–12]. Однако в России проводились лишь единичные исследования, посвященные оценке мнения пациента о своем состоянии и эффективности лечения. Поэтому было решено определить наиболее значимые показатели, с которыми связана удовлетворенность больных РА своим состоянием, и таким образом оптимизировать тактику дистанционного контроля.

Цель исследования — определить удовлетворенность пациентов с РА своим самочувствием и результатами лечения, а также ее взаимосвязь с основными проявлениями болезни с помощью дистанционной оценки ПОСП.

Материал и методы. В работу было включено 2115 пациентов с РА, прошедших онлайн-опрос на сайте ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой; <https://rheumatolog.su/>) и заполнивших электронную анкету (рассылка электронных анкет проведена Общероссийской общественной организацией инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда») в период с января 2023 г. по ноябрь 2024 г.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; диагноз РА, установленный ревматологом (в соответствии с критериями, принятыми Ассоциацией ревматологов России); согласие пациента на участие в опросе, проводимом в рамках исследования ОПТИМА.

Критерии не включения: отказ от участия в онлайн-опросе.

Опрос был полностью анонимный, указывать имя, телефон или адрес электронной почты не требовалось. Заполнение анкеты занимало не более 5–10 мин. В ходе опроса пациенты отмечали свой пол, возраст, длительность заболевания, используемые препараты для лечения РА, оценивали удовлетворенность своим состоянием с помощью индекса ССПП (пациент отвечал «Да» или «Нет» на вопрос: «Считаете ли Вы приемлемым свое состояние, учитывая боль, нарушение функции и другие симптомы, связанные с поражением суставов?»). Основные ПОСП (выраженность боли в суставах, усталость, тревога, депрессия, способность выполнять повседневную и домашнюю работу, общая оценка состояния здоровья пациентом — ОСЗП) оценивались за последние 2 нед с помощью ЧРШ от 0 до 10, где 0 — отсутствие проблемы, а 10 — максимальная выраженность симптома, которую можно себе представить.

Большинство пациентов составляли женщины (88,3%) среднего возраста (46,4±13,9 года), медиана длительности заболевания — 6 [3; 13] лет. БПВП получали 83,9% пациентов, 80% больных применяли синтетические БПВП (сБПВП). Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназы (иЯК) в комбинации с сБПВП использовали 19,9% больных, в качестве монотерапии — 3,9%. Глюкокортикоиды (ГК) принимали 39,7% опрошенных, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — 67,9% (табл. 1).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Тип распределения количественных переменных определялся с помощью критерия Колмогорова—Смир-

нова. Количественные показатели при нормальном распределении признака приведены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), при несоответствии нормальному закону распределения — в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). При сравнительном анализе количественных показателей использовался критерий Стьюдента. В случае несоответствия нормальному закону распределения количественные показатели анализировались с помощью U-критерия Манна—Уитни. Статистическая значимость различий качественных показателей определялась по χ^2 -критерию Пирсона. Для оценки влияния различных факторов на удовлетворенность пациентов своим состоянием рассчитывали отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) с использованием регрессионного анализа, прогностическая модель была сформирована с помощью бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №17 от 30.09.2021). Все пациенты дали согласие на участие в онлайн-опросе.

Результаты. Согласно данным опроса, только 45,8% пациентов оценили состояние своего здоровья, связанное с РА, как удовлетворительное (ССПП+). Хотя 83,9% больных регулярно получали БПВП (включая ГИБП и иЯК), большинство из них продолжали предъявлять жалобы на умеренно выраженную и выраженную (≥ 4 по ЧРШ) боль в суставах, усталость, тревогу, депрессию и ограничение повседневной активности (табл. 2). Важно отметить, что 63% пациентов испытывали боль в суставах «часто или постоянно», 31,8% — «иногда» и только у 5,2% пациентов боль отсутствовала в

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов и проводимая терапия (n=2115)

Table 1. Clinical and demographic characteristics and therapy (n=2115)

Показатель	Значение
Пол: женщины/мужчины, n (%)	1868 (88,3)/247 (11,7)
Возраст, годы, $M \pm SD$	46,4±13,9
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 13]
Терапия, n (%):	
сБПВП	1692 (80,0)
МТ	948 (44,8)
ЛЕФ	290 (13,7)
ССЗ	197 (9,3)
ГКХ	93 (4,4)
комбинация с БПВП	164 (7,8)
ГИБП:	504 (23,8)
иФНОα	124 (5,8)
иИЛ6	93 (4,4)
РТМ	150 (7,1)
АБЦ	47 (2,2)
иЯК	90 (4,3)
ГК	840 (39,7)
НПВП	1437 (67,9)

Примечание. МТ — метотрексат; ЛЕФ — лефлуномид; ССЗ — сульфасалазин; ГКХ — гидроксихлорохин; иФНОα — ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ6 — ингибиторы интерлейкина 6; РТМ — ритуксимаб; АБЦ — абатацепт.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Основные ПОСП у больных РА (n=2115)
Table 2. Main PROs in RA patients (n=2115)

Показатель	Значение по ЧРШ	Число пациентов со значением ≥ 4 балла по ЧРШ, n (%)
Боль в суставах, M $\pm$ SD	5,6 $\pm$ 2,7	1637 (77,4)
Усталость, M $\pm$ SD	6,2 $\pm$ 2,7	1765 (83,5)
Тревога, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 8]	1475 (69,7)
Депрессия, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 7]	1283 (60,7)
Ограничение повседневной активности, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 7]	1499 (70,9)
ОСЗП, M $\pm$ SD	5,5 $\pm$ 2,5	1666 (78,8)

течение последних 2 нед перед опросом. Однако только 39,3% респондентов сообщили о регулярном приеме НПВП (≥ 3 раза в неделю), 41,9% применяли данные препараты реже 3 раз в неделю, а 18,8% их не использовали.

По данным сравнительного анализа, пациенты, удовлетворенные (ССПП+) и не удовлетворенные (ССПП-) своим состоянием, были сопоставимы по возрасту (в среднем 46,4 $\pm$ 13,6 и 46,3 $\pm$ 14,2 года соответственно; $p=0,91$) и длительности заболевания (медиана 6 [3; 13] и 6 [2; 13] лет соответственно; $p=0,71$). В группе ССПП+ было больше женщин, чем в группе ССПП- (90,0 против 86,9% соответственно; $p=0,03$), отмечались более низкий уровень боли в суставах, усталости, депрессии и тревоги, менее выраженное ограничение повседневной активности, лучшая ОСЗП (для всех значений $p \leq 0,001$; рис 1).

Были проанализированы факторы, влияющие на неудовлетворенность пациентов с РА своим состоянием, связанным с болезнью. Как оказалось, ССПП- ассоциировалось с мужским полом, умеренной (≥ 4 балла) и высокой (≥ 7 баллов) интенсивностью по ЧРШ всех исследуемых ПОСП, а также с приемом ГК и НПВП. Терапия ГИБП и иЯК продемонстрировала обратную связь с ССПП- (рис. 2).

На основании изученных факторов с помощью бинарной логистической регрессии была сформирована модель, позволяющая прогнозировать ССПП- у пациентов с РА. Наибольшая точность (71%) была получена при включении в

модель следующих показателей: боль в суставах ≥ 4 по ЧРШ, усталость ≥ 7 , тревога ≥ 7 , ОСЗП ≥ 4 , неудовлетворенность лечением (0 – нет, 1 – есть), прием ГК и ГИБП/иЯК.

Результаты пошаговой множественной логистической регрессии в виде ОШ представлены в табл. 3.

Полученная прогностическая модель описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$\text{где } z = -2,031 + 0,865 \times X_{\text{боль}} + 0,278 \times X_{\text{усталость}} + 0,199 \times X_{\text{тревога}} + 0,321 \times X_{\text{ОСЗП}} + 1,521 \times X_{\text{неудовлетворенность лечением}} + 0,186 \times X_{\text{ГК}} - 0,253 \times X_{\text{гибп}}; P - \text{вероятность ССПП- в \%}.$$

С помощью анализа ROC-кривых скорректировано пороговое значение логистической функции P (рис. 3). Площадь под ROC-кривой составила 0,740 (95% ДИ 0,718–0,762). Пороговое значение логистической функции – 49,6%, соответственно, при значении P, равном или превышающем 0,4955, у пациентов с РА отмечается высокий риск неудовлетворенности своим состоянием. Чувствительность модели при используемом пороговом значении достигла 82%, специфичность – 60%.

Обсуждение. По данным проведенного нами опроса 2115 больных РА, отражающего реальную клиническую практику, менее половины респондентов (45,8%) оценили свое состояние

как удовлетворительное, что согласуется с результатами нашего более раннего исследования. Так, в работе А.С. Потаповой и соавт. [13], основанной на 6-месячном наблюдении когорты из 521 больного РА (среди которых 69,8% получали ГИБП/иЯК), были удовлетворены своим состоянием (ССПП+) 52%. По материалам зарубежных авторов, частота ССПП+ варьируется от 18,2 до 85%. Самая низкая оценка ССПП приведена F. Salaffi и соавт. [9], которые наблюдали 303 пациента, и лишь у 18,2% из них определялось ССПП+. По данным D. Puyraimond-Zemmouг и соавт. [7], у 531 пациента с РА частота ССПП+ составила 60,4%, а в исследовании T. Heiberg и соавт. [14] у 1496 пациентов, включенных в норвежский регистр NOR-DMARD, она достигала 63%. В работе W. Katchamart и соавт. [15] из 443 паци-

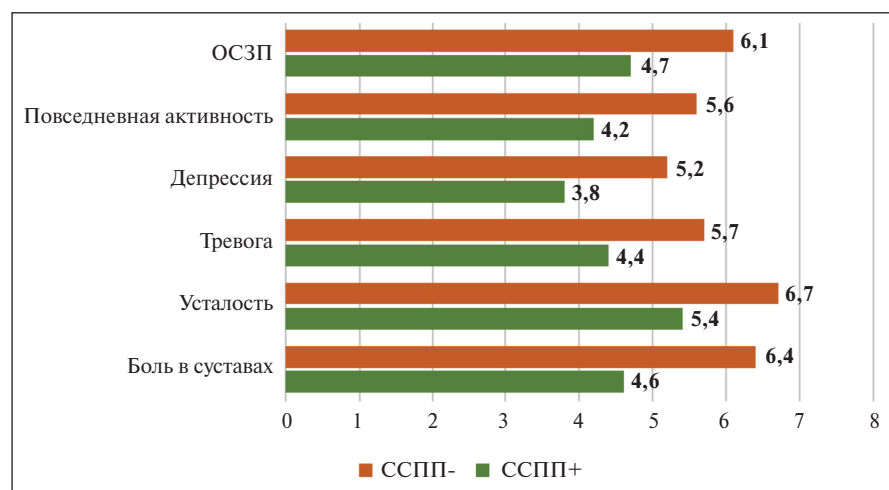


Рис. 1. ПОСП у пациентов с РА, удовлетворенных (ССПП+) и не удовлетворенных (ССПП-) своим состоянием

Fig. 1. PROs in RA patients satisfied (PASS+) and not satisfied (PASS-) with their condition

ентов, включенных в регистры Таиланда, 85% считали свое состояние приемлемым. Это довольно существенное расхождение в показателях может быть связано как с различиями в активности заболевания и функциональном статусе пациентов, участвовавших в исследованиях, так и с социально-культурными и экономическими особенностями оцениваемых популяций.

Следует также отметить, что более высокая частота ССПП+ отмечалась в работах, в которых большее число пациентов получали ГИБП/иЯК. Зависимость ССПП от проводимой терапии отмечена и в настоящем исследовании. Так, неудовлетворенность пациентов с РА своим состоянием ассоциировалась с приемом ГК и НПВП. Это особенно интересно в свете последних рекомендаций Ассоциации ревматологов России, EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и ACR (American College of Rheumatology), предлагающих жестко ограничивать использование ГК при РА [16]. Обычно эти препараты назначаются при высокой воспалительной активности и системных проявлениях РА. Однако, к сожалению, в последующем возникают серьезные проблемы с их отменой — не только из-за привыкания (стероидозависимости), но и вследствие опасений лечащих врачей вызвать обострение и ухудшение состояния пациентов при прекращении приема ГК. Поэтому в реальной практике развитых стран, в том числе России, ГК используют 40–50% больных РА [16].

Наши данные еще раз подчеркивают важный для практики момент — ГК не улучшают состояние большинства пациентов с РА, а, напротив, ассоциируются с плохим самочувствием и неудовлетворительной оценкой результатов лечения.

В то же время терапия ГИБП/иЯК показала обратную связь с ССПП-, т. е. использование этих препаратов обеспечивало ССПП+ у большей части пациентов. Сходные результаты получены и в ранее проведенных нами исследованиях. В упомянутой выше работе А.С. Потаповой и соавт. [13] у пациентов, получавших ГИБП/иЯК, ССПП+ отмечалось в 65% случаев, а у не получавших эти препараты — только в 33%. Согласно данным телефонного опроса, оценивавшего результаты назначения ГИБП/иЯК у 254 больных РА в период пандемии COVID-19, у продолжавших и не продолжавших данную терапию больных ССПП+ определялось в 68 и 40% случаев соответственно [17].

В ряде исследований также сообщалось о существенном изменении частоты ССПП+ в результате лечения. Так, М.К. Kvamme и соавт. [18] отметили увеличение доли ССПП+ с 38% на начальном этапе терапии до 58% после 3 мес наблюдения. В работе Л.Д. Воробьевой и соавт. [19] после 3 и 6 мес применения иЯК число пациентов с псориатическим артритом, указавших на ССПП+, возросло соответственно с 25,6% до 66,7 и 71,8%.

В нашем исследовании была четко продемонстрирована связь между

ССПП и всеми изученными параметрами ПОСП, однако наиболее значимыми факторами, ассоциирующимися с неудовлетворенностью пациентов своим состоянием, оказались боль в суставах, усталость, тревога, ОСЗП. В работах зарубежных авторов, среди факторов, взаимосвязанных с ССПП, указаны прежде всего боль, а также усталость, функциональные нарушения, нарушение сна, эмоциональное благополучие и жизнестойкость, ОСЗП [7, 20–23].

Также следует отметить, что удовлетворенность своим состоянием имеет выраженную зависимость от активности заболевания, определявшейся с помощью стандартных индексов [14, 21]. Т. Heiberg и соавт. [14] у пациентов с ремиссией или низкой активностью болезни не выявили ССПП-, а

С. Duarte и соавт. [21] сообщили о 20,2% больных, оставшихся неудовлетворенными своим состоянием и отмечавших боль, нарушение функции, усталость, физическое и эмоциональное состояние на уровне ≥ 5 баллов по ЧРШ. В исследовании С. Garufi и соавт. [23], изучавших эффективность иЯК, пациенты с ССПП+ и ССПП- с одинаковой частотой достигали ремиссии/низкой активности заболевания на 4-й и 12-й неделях лечения, однако у пациентов с ССПП+ положительная динамика оказалась значительно более выраженной.

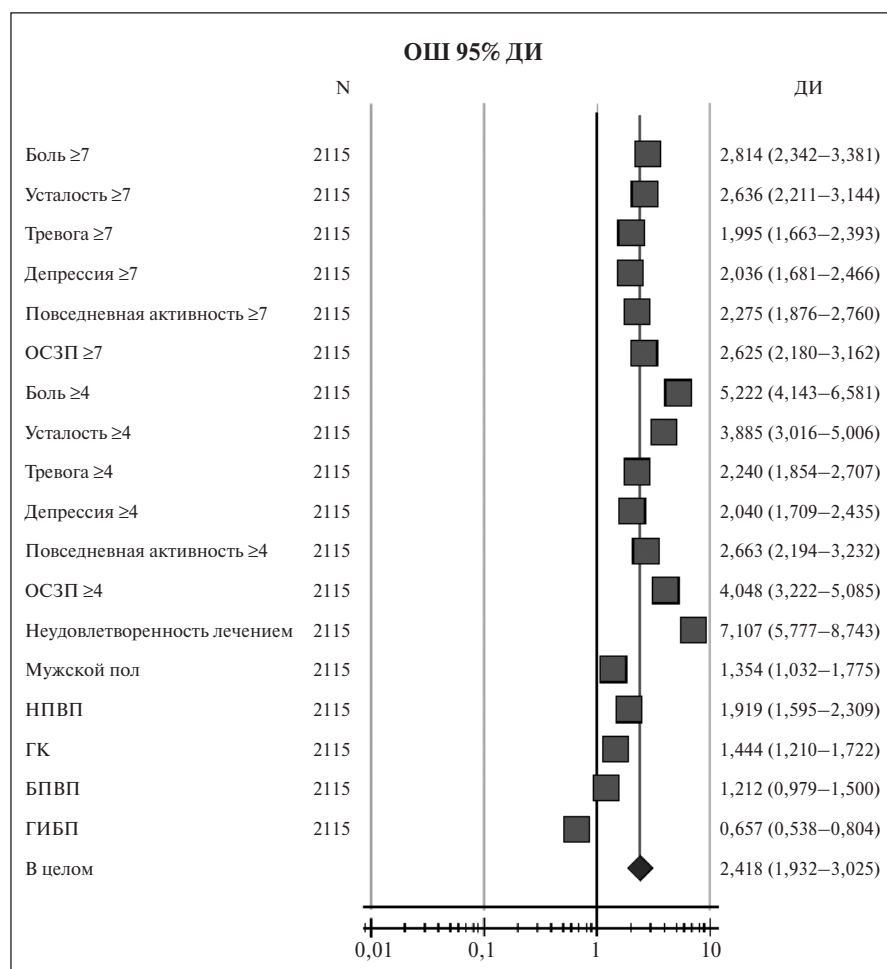


Рис. 2. Факторы, связанные с неудовлетворенностью своим состоянием (ССПП-) у пациентов РА

Fig. 2. Factors associated with dissatisfaction (PASS-) in RA patients

Таблица 3. Факторы, связанные с ССПП-, по результатам пошаговой логистической регрессии (n=2115)
Table 3. Factors associated with PASS-according to stepwise logistic regression (n=2115)

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Боль в суставах ≥ 4 по ЧРШ	2,376	1,800–3,137	0,000
ОСЗП ≥ 4 по ЧРШ	1,378	1,033–1,838	0,029
Усталость ≥ 7 по ЧРШ	1,320	1,062–1,642	0,012
Тревога ≥ 7 по ЧРШ	1,220	0,983–1,514	0,071
Прием ГИБП/иЯК	0,777	0,613–0,983	0,036
Неудовлетворенность лечением	4,575	3,655–5,726	0,000
Прием ГК	1,205	0,983–1,477	0,073

При этом все пациенты, достигшие ремиссии по критериям Boolean, отметили ССПП+ в первые 4 нед терапии.

Заключение. Результаты настоящего исследования позволяют рассматривать ССПП в качестве эффективного инструмента оценки состояния пациентов с РА, в том числе при телемедицинском наблюдении. Наши данные подчеркивают важность определения ПОСП как принципиально значимого элемента контроля результатов противоревматической терапии, включая использование ГИБП/иЯК.

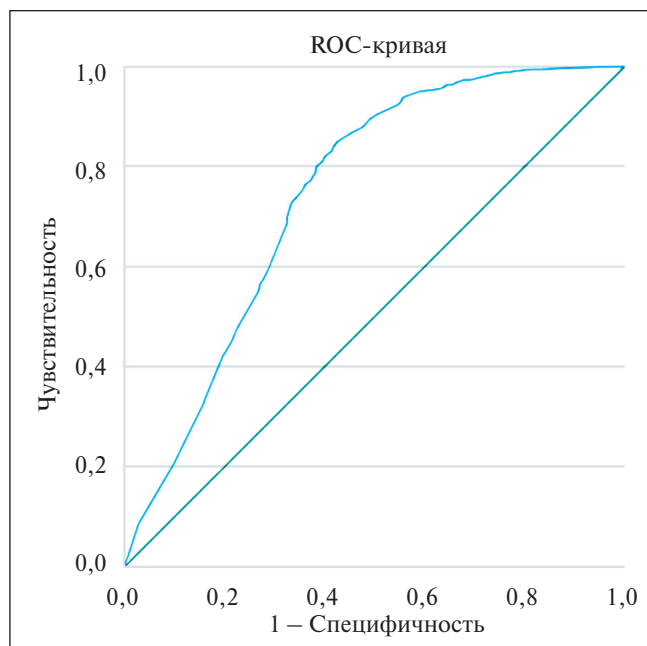


Рис. 3. ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности неудовлетворенности своим состоянием (ССПП-) у пациентов с РА от значений прогностической функции

Fig. 3. ROC curve illustrating the probability of dissatisfaction (PASS-) in RA patients based on predictive function values

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Van Tuyl LH, Sadlonova M, Hewlett S, et al. The patient perspective on absence of disease activity in rheumatoid arthritis: a survey to identify key domains of patient-perceived remission. *Ann Rheum Dis*. 2017 May; 76(5):855-861. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209835. Epub 2016 Nov 30.
- Michaud K, Pope J, van de Laar M, et al. Systematic Literature Review of Residual Symptoms and an Unmet Need in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Nov;73(11):1606-1616. doi: 10.1002/acr.24369. Epub 2021 Sep 9.
- Ishida M, Kuroiwa Y, Yoshida E, et al. Residual symptoms and disease burden among patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review. *Mod Rheumatol*. 2018 Sep;28(5):789-799. doi: 10.1080/14397595.2017.1416940. Epub 2018 Jan 11.
- Ishiguro N, Dougados M, Cai Z, et al. Relationship between disease activity and patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: Post hoc analyses of overall and Japanese results from two phase 3 clinical trials. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):950-959. doi: 10.1080/14397595.2017.1422232. Epub 2018 Feb 2.
- Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, — новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях. Современная ревматология. 2021;15(5):121-127. [Patient's reported outcomes — a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):121-127. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127
- Tubach F, Ravaud P, Beaton D, et al. Minimal clinically important improvement and patient acceptable symptom state for subjective outcome measures in rheumatic disorders. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1188-93.
- Puyraimond-Zemmour D, Etcheto A, Fautrel B, et al. Associations Between Five Important Domains of Health and the Patient Acceptable Symptom State in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis: A Cross-Sectional Study of 977 Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct;69(10):1504-1509. doi: 10.1002/acr.23176. Epub 2017 Sep 6.
- Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Nov; 64(11):1699-707. doi: 10.1002/acr.21747.
- Salaffi F, Carotti M, Gutierrez M, et al. Patient Acceptable Symptom State in Self-Report Questionnaires and Composite Clinical Disease Index for Assessing Rheumatoid Arthritis Activity: Identification of Cut-Off Points for Routine Care. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:930756. doi: 10.1155/2015/930756. Epub 2015 Jun 18.
- Safikhani M, Rezaieyazdi Z, Khodasha-hi M. Evaluation of assessable telemedicine in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Nov;75(11):1892-1903. doi: 10.1002/art.42559. Epub 2023 Sep 18.
- Barlas N, Barlas SB, Basnyat S, Adalier E. Telemedicine in Rheumatoid Arthritis: A Review of the PubMed Literature. *Mediterr J Rheumatol*. 2023 Mar 31;34(1):16-23. doi: 10.31138/mjr.34.1.16.
- Потапова АС, Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ и др. Центральная сенситизация снижает удовлетворенность своим состоянием пациентов с ревматоидным артритом. Данные проспективного исследования. Научно-практическая ревматология. 2024;62(5):535-541. [Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, et al. Central sensitization reduces the satisfaction of patients with rheumatoid arthritis. The data of prospective study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(5):535-541. (In Russ.)].

14. Heiberg T, Kvien TK, Mowinckel P, et al. Identification of disease activity and health status cut-off points for the symptom state acceptable to patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):967-71. doi: 10.1136/ard.2007.077503. Epub 2007 Oct 26.
15. Katchamart W, Narongroeknawin P, Suppa-Udom B, et al. Factors associated with and cutoff points for Patient Acceptable Symptom State (PASS) in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Mar;39(3):779-786. doi: 10.1007/s10067-019-04860-3. Epub 2019 Dec 10.
16. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Потапова АС, Амирджанова ВН. Маленький секрет большой ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2024;62(4):335-341. [Karateev AE, Polishchuk EYu, Potapova AS, Amirdzhanova VN. A small secret of big rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2024;62(4):335-341. (In Russ.)].
17. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Потапова АС и др. Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназы при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2):149-156. [Karateev AE, Polishchuk EYu, Potapova AS, et al. The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis during the COVID-19 coronavirus disease pandemic: data from a telephone survey of 254 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(2):149-156. (In Russ.)].
18. Kvamme MK, Kristiansen IS, Lie E, Kvien TK. Identification of cutpoints for acceptable health status and important improvement in patient-reported outcomes, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):26-31. doi: 10.3899/jrheum.090449. Epub 2009 Dec 1.
19. Воробьева ЛД, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ и др. Влияние тофацитиниба на оценку состояния здоровья по мнению пациентов с псориатическим артритом. Данные реальной практики. Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):334-340. [Vorobyeva LD, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. Impact of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis. Data from the real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(3):334-340. (In Russ.)].
20. Gwinnutt JM, Hyrich KL, Lunt M, et al. RAMS Co-Investigators. Long-term outcomes of patients who rate symptoms of rheumatoid arthritis as 'satisfactory'. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Aug 1;59(8):1853-1861. doi: 10.1093/rheumatology/kez497.
21. Duarte C, Santos E, Kvien TK, et al. Attainment of the Patient-acceptable Symptom State in 548 patients with rheumatoid arthritis: Influence of demographic factors. *Joint Bone Spine*. 2021 Jan;88(1):105071. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.09.003. Epub 2020 Sep 10.
22. Stocker PH, Jasper MH, Kahlw B, et al. Depression as a major determinant of PASS (Patient's Acceptable Symptoms State) in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in Brazilian patients. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2022 Aug;68(8):995-999. doi: 10.1590/1806-9282.20220600.
23. Garufi C, Mancuso S, Ceccarelli F, et al. PASSing to the patient side: early achieving of an acceptable symptom state in patients with rheumatoid arthritis treated with Janus kinase inhibitors. *Reumatismo*. 2025 Feb 13;77(1). doi: 10.4081/reumatismo.2024.1725. Epub 2024 Nov 5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.03.2025/25.04.2025/27.04.2025

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.

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

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

Махмудов Х.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3583-9442>

Калашников К.С. <https://orcid.org/0009-0005-6115-7612>

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

Проспективное исследование влияния комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на показатели системного воспаления у пациентов с остеоартритом коленного сустава (сообщение 1)

Ли́ла А.М.^{1,2}, Та́скина Е.А.¹, Алексе́ева Л.И.^{1,2}, Каше́варова Н.Г.¹, Стре́бкова Е.А.¹,
Саву́шкина Н.М.¹, Ша́рапова Е.П.¹, Коротко́ва Т.А.¹, Авде́ева А.С.¹,
Самарки́на Е.Ю.¹, Диатро́пов М.Е.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

Цель исследования — оценка влияния комбинации глюкозамина гидрохлорида (ГГ) 500 мг и хондроитина сульфата (ХС) 500 мг (Артра®) на показатели системного воспаления у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС).

Материал и методы. В исследование включено 70 пациентов с достоверным диагнозом ОА КС II–III стадии и болью при ходьбе ≥ 4 балла по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Длительность исследования составляла 3 мес. Все пациенты получали препарат Артра® и при необходимости — нестероидные противовоспалительные препараты для местного использования. Эффективность лечения оценивалась по динамике боли по ЧРШ, индекса WOMAC, общей оценки состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). У всех пациентов во время визитов 1 и 3 определяли уровень СРБ и у 40 — концентрацию 17 цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. На фоне 3 мес лечения отмечена быстрая и значимая положительная динамика клинических показателей. Медиана боли по ЧРШ уменьшилась с 5 [5; 6] до 3 [2; 4] баллов, боли по WOMAC с 9 [7; 11] до 5 [3; 8] баллов, скованности по WOMAC с 4 [3; 5] до 3 [1; 4] баллов, функциональной недостаточности по WOMAC с 36 [24; 41] до 23,5 [12; 32] балла и медиана ОСЗП увеличилась с 50 [50; 70] до 65 [58; 75] мм ($p < 0,0001$ для всех сравнений). На фоне терапии уменьшилось количество пациентов с клинически определяемым синовитом ($p = 0,04$) и ограничением движений в КС ($p < 0,0001$). Важным достоинством комбинации ХС и ГГ является влияние на воспалительные маркеры — снижение уровня фактора некроза опухоли α (ФНО α ; $p = 0,04$).

Заключение. При ОА КС препарат Артра® оказывал быстрое симптоматическое действие, которое нарастало на протяжении 3 мес наблюдения. Наше исследование подтвердило более тонкие молекулярные пути реализации позитивных эффектов комбинации ХС и ГГ за счет подавления выработки воспалительных медиаторов, в частности ФНО α . Эти данные могут свидетельствовать о системном влиянии препарата, делая его особенно перспективным для лечения пациентов с сопутствующей патологией.

Ключевые слова: остеоартрит; воспаление; цитокины; сопутствующая патология; Артра®.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Та́скина ЕА, Алексе́ева ЛИ, Каше́варова НГ, Стре́бкова ЕА, Саву́шкина НМ, Ша́рапова ЕП, Коротко́ва ТА, Авде́ева АС, Самарки́на ЕЮ, Диатро́пов МЕ. Проспективное исследование влияния комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на показатели системного воспаления у пациентов с остеоартритом коленного сустава (сообщение 1). Современная ревматология. 2025;19(3):94–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-94-102

A prospective study on the effects of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate combination on systemic inflammation markers in patients with knee osteoarthritis (report 1)

*Lila A.M.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Kashevarova N.G.¹, Strebkova E.A.¹,
Savushkina N.M.¹, Sharapova E.P.¹, Korotkova T.A.¹, Avdeeva A.S.¹, Samarkina E.Yu.¹,
Diatroptov M.E.¹*

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia

Objective: to assess the effect of a combination of glucosamine hydrochloride (GH) 500 mg and chondroitin sulfate (CS) 500 mg (Artra®) on systemic inflammation markers in patients with knee osteoarthritis (KOA).

Material and methods. The study included 70 patients with a confirmed diagnosis of KOA stage II–III and walking pain ≥ 4 points on a numerical rating scale (NRS). Study duration was 3 months. All patients received Artra® and, if necessary, topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Treatment efficacy was evaluated by changes in pain according to NRS, the WOMAC index, and patient global assessment of health status (PGA) using a visual analogue scale (VAS). C-reactive protein (CRP) levels were measured during visits 1 and 3 in all patients; 40 patients also had their serum levels of 17 cytokines, chemokines, and growth factors assessed.

Results and discussion. After 3 months of treatment, there was a rapid and significant decrease in pain according to NRS (from 5 [5; 6] to 3 [2; 4] points), pain on WOMAC (from 9 [7; 11] to 5 [3; 8] points), stiffness on WOMAC (from 4 [3; 5] to 3 [1; 4] points), improvement in physical function on WOMAC (from 36 [24; 41] to 23.5 [12; 32] points), and PGA (from 50 [50; 70] to 65 [58; 75] mm), $p < 0.0001$ for all comparisons. A decrease was also observed in the number of patients with clinically apparent synovitis ($p = 0.04$) and limited range of motion in the knee joint ($p < 0.0001$). A significant advantage of the GH and CS combination is its impact on inflammatory markers — in particular, a reduction in tumor necrosis factor alpha (TNF α) levels ($p = 0.04$).

Conclusion. In patients with KOA, Artra® demonstrated a rapid symptomatic effect, which continued to increase over the 3-month observation period. Our study confirmed the more subtle molecular mechanisms behind the beneficial effects of the GH and CS combination through suppression of inflammatory mediator production, particularly TNF α . These findings suggest a systemic effect of the drug, making it particularly promising for treating patients with comorbidities.

Keywords: osteoarthritis; inflammation; cytokines; comorbidity; Artra®.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Strebkova EA, Savushkina NM, Sharapova EP, Korotkova TA, Avdeeva AS, Samarkina EYu, Diatropov ME. A prospective study on the effects of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate combination on systemic inflammation markers in patients with knee osteoarthritis (report 1). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):94–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-94-102

Заболеваемость остеоартритом (ОА) приобрела характер неинфекционной пандемии XXI в. По оценкам исследования глобального бремени болезней за 2020 г., ОА зарегистрирован у 595 млн человек (95% доверительный интервал, ДИ 535–656), т. е. практически у каждого 10-го жителя планеты. И это лишь верхушка айсберга, поскольку реальное число страдающих ОА значительно больше — только за последние три десятилетия распространенность данного заболевания в мире увеличилась на 132,2%. По самым скромным прогнозам, к 2050 г. численность пациентов с ОА вырастет на 74–79% [1]. В Российской Федерации также регистрируется постоянный рост заболеваемости ОА: в 2022 г. она составляла 3462,6 на 100 тыс. населения, а в 2023 г. — уже 3783,2.

В последнее время ОА рассматривается как системное заболевание с высоким риском развития многих коморбидных состояний, которые могут способствовать утяжелению его клинических и структурных проявлений [2, 3]. Для снижения риска развития и прогрессирования ОА необходимо раннее начало терапии, направленной на максимальное число патофизиологических мишеней, в том числе на коррекцию сопутствующей патологии. В частности, в проекте рекомендаций по генерализованному ОА, разработанном Ассоциацией ревматологов России, представлен новый алгоритм ведения пациентов с учетом коморбидных состояний (рис. 1).

В настоящее время показано, что ОА имеет двуправленную отрицательную связь со многими сопутствующими состояниями, включая ожирение, метаболический синдром (МС), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), нейродегенеративные болезни, саркопению, остеопороз, сахарный диабет (СД), депрессию и др. Ключевыми звеньями, объединяющими ОА с этими заболеваниями, являются гиподинамия, хроническое низкоинтенсивное воспаление (как на клеточном уровне, так и на уровне межклеточной коммуникации и внутриклеточных сигнальных каскадов), участие активных форм кислорода, генетических факторов, а также деградация коллагена и экстрацеллюлярного матрикса [2].

В условиях коморбидности, столь характерной для ОА, чрезвычайный интерес представляют возможные плейотропные эффекты лекарственных средств из группы болезнью-модифицирующих препаратов (Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs, DMOADs): хондроитина сульфата (ХС) и/или глюкозамина [4]. Существует доказательная база не только симптоматического и противовоспалительного, но и структурно-модифицирующего эффекта этих препаратов при длительном применении. Кроме того, имеются данные об их потенциальной пользе для профилактики ССЗ, СД 2-го типа, нейродегенеративных заболеваний, снижения риска как общей летальности, так и смертности от кардиоваскулярных катастроф [4, 5]. Позитивные эффекты ХС и глюкозамина объясняются способностью этих лекарственных средств подавлять активность субклинического воспаления (low-grade inflammation), улучшать экстрацеллюлярный матрикс за счет снижения продукции гепариназа и матриксных металлопротеиназ (ММП), увеличения синтеза гликозамингликанов, протеогликанов, коллагена [6, 7].

Несмотря на широкое использование комбинации ХС и глюкозамина в лечении ОА, в нашей стране отсутствуют научно обоснованные данные об их воздействии на показатели цитокинового профиля. Более того, не проводилась оценка эффективности и безопасности этой комбинации (Арттра®) в зависимости от фенотипа ОА (метаболический и воспалительный), что подчеркивает необходимость проведения таких исследований.

Цель работы — изучение влияния комбинации глюкозамина гидрохлорида (ГГ) 500 мг и ХС 500 мг на показатели системного воспаления у пациентов с ОА коленного сустава (КС).

Материал и методы. В исследование включено 70 пациентов (98,6% женщин и 1,4% мужчин) в возрасте от 41 года до 74 лет с длительностью заболевания от 1 года до 25 лет.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте 40–75 лет; первичный ОА КС по критериям ACR (American College of Rheumatology); II или III рентгенологическая стадия ОА КС по Kellgren–Lawrence; боль при

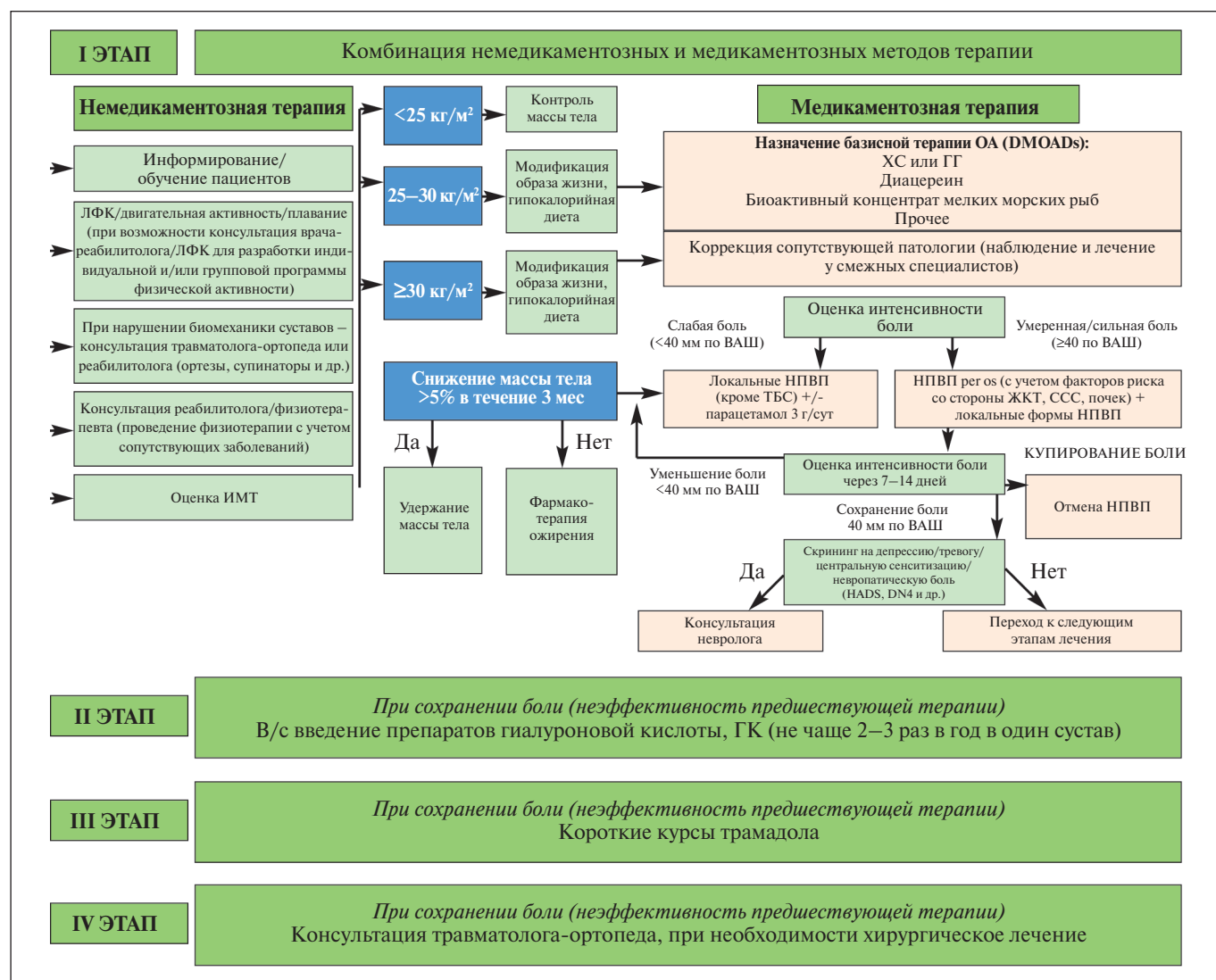


Рис. 1. Алгоритм лечения ОА. ИМТ – индекс массы тела; ТБС – тазобедренный сустав; CCC – сердечно-сосудистая система; DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) – опросник для выявления невропатической боли

Fig. 1. Treatment algorithm for OA. ИМТ (BMI) – body mass index; ТБС – hip joint; CCC – cardiovascular system; DN4 – Douleur Neuropathique 4 questions

ходьбе в КС ≥4 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ); пациенты, соблюдающие указания врача; согласие больных на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования; наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: непереносимость в анамнезе веществ, входящих в препараты Артра® и Артраксикам®, и аллергические реакции на них; необходимость приема системных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), за исключением парацетамола и локального применения препарата Артраксикам®; системные заболевания соединительной ткани, микрокристаллические артриты и воспалительные заболевания суставов; наличие тревоги и депрессии ≥8 баллов по каждой из шкал HADS (Hospital Anxiety and Depression scale); декомпенсированные состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем,

онкологическая патология; заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; хронический холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатит любой этиологии в стадии обострения); нарушение целостности кожных покровов и воспалительные заболевания кожи в месте предполагаемого нанесения препарата Артраксикам®; медикаментозно не компенсируемая патология щитовидной и паращитовидной желез; прием глюкокортикоидов (ГК); внутрисуставные (в/с) инъекции в пораженный КС в течение 12 нед до скрининга, а также введение обогащенной тромбоцитами плазмы (Platelet-Rich Plasma, PRP) и терапия стволовыми клетками за 24 нед до скрининга; лечение симптоматическими препаратами замедленного действия в последние 3 мес; ортопедические операции на анализируемом суставе, планируемое хирургическое вмешательство в ближайшие 3 мес; беременность или кормление грудью; любые медицинские и немедицинские причины, которые, по мнению

Таблица 1. Характеристика пациентов с ОА КС (n=70)
Table 1. Characteristics of patients with knee osteoarthritis (n=70)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [56; 69]
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 10]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,6 [26,5; 35,3]
Боль по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [5; 6]
Клинические признаки синовита, %	28,6
Вальгусная деформация КС, %	4,3
Варусная деформация КС, %	11,4

врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Метаболический фенотип заболевания отмечен у 51,4% участников, воспалительный (наличие хронического синовита КС) — у 17,1%.

При оценке сопутствующей патологии гипертоническая болезнь (ГБ) выявлена в 57,1% случаев, дислипидемия — в 35,7%, гипертриглицеридемия — в 14,3%, МС — в 51,4%, СД 2-го типа — в 18,6%, мочекаменная болезнь — в 4,3%, хронический гастрит — в 15,7%, первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита — в 8,6%.

При анализе медикаментозной терапии ОА за последние 6 мес выявлено, что 80% пациентов принимали системные НПВП, 21,4% использовали локальные формы НПВП и 10% — DMOADs. Физиотерапия назначалась 12,9% больных, ЛФК — 40%.

Длительность исследования составила 3 мес, число визитов — 3: визит 1 (В1) — начало терапии, визит 2 (В2) — через 3 нед, визит 3 (В3) — через 3 мес (завершение лечения). Все пациенты получали препарат Артра®: в первые 3 нед по 1 таблетке 2 раза в сутки, далее на протяжении всего исследования по 1 таблетке в день. Всем больным также назначалась локальная терапия НПВП — Артраксикам® (мелоксикам 3% и перца стручкового плодов настойка) 3 раза в сутки в течение 2 нед, затем они могли использовать препарат «по требованию». Пациентам было разъяснено, что однократно на область анализируемого КС наносится полоска крема не менее 5 см.

Эффективность лечения оценивалась по динамике интенсивности боли в КС при ходьбе по ЧРШ; суммарного индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) и его составляющих. Дополнительно учитывали оценку общего состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку эффективности лечения врачом и пациентом по 5-балльной шкале Лайкерта (отлично, хорошо, удовлетворительно, неудовлетворительно и очень плохо).

У всех пациентов во время В1 и В3 определяли сывороточную концентрацию СРБ иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л.

У 40 пациентов в начале и в конце исследования оценивали содержание в сыворотке крови 17 цитокинов, хемокинов

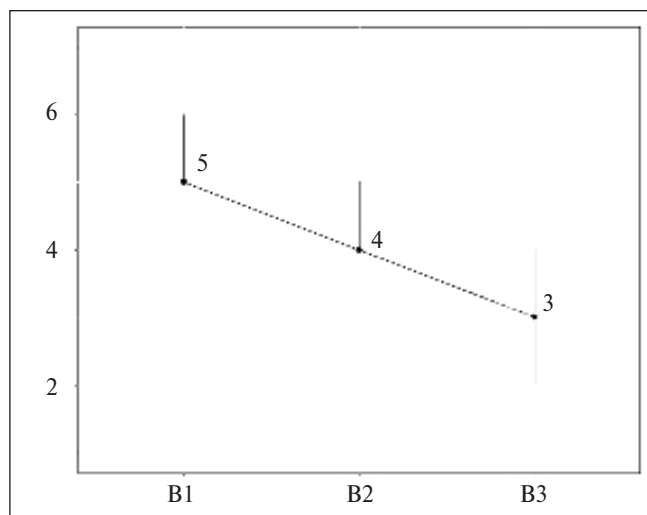


Рис. 2. Динамика интенсивности боли в КС по ЧРШ
Fig. 2. Dynamics of knee pain intensity according to numerical rating scale

и факторов роста: интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона γ , моноцитарного хемотаксического белка 1, макрофагального белка воспаления 1 β и фактора некроза опухоли α (ФНО α) с помощью мультимплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (Bio-Rad, США).

В качестве показателей безопасности определяли частоту и характер нежелательных явлений (НЯ), в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров, развившихся за время наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

Статистический анализ данных. Все непрерывные переменные описывались с помощью следующих параметров: n (размер выборки пациентов), среднее значение (М), стандартное отклонение, медиана (Ме), 25-й и 75-й перцентили, максимум и минимум. Критические значения p

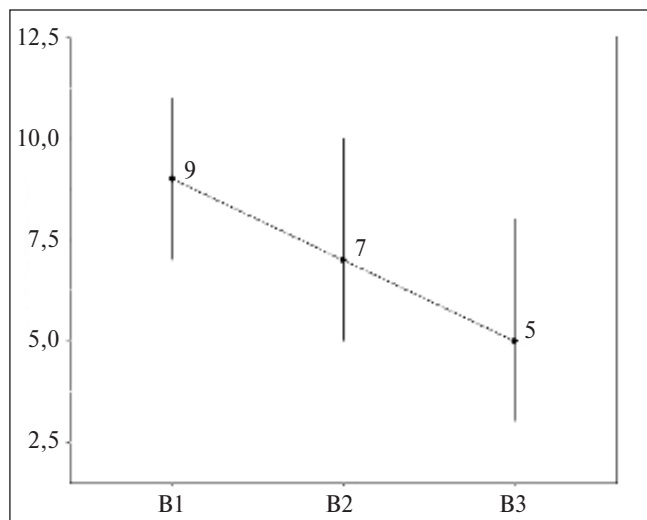


Рис. 3. Динамика боли по WOMAC
Fig. 3. Dynamics of pain according to WOMAC

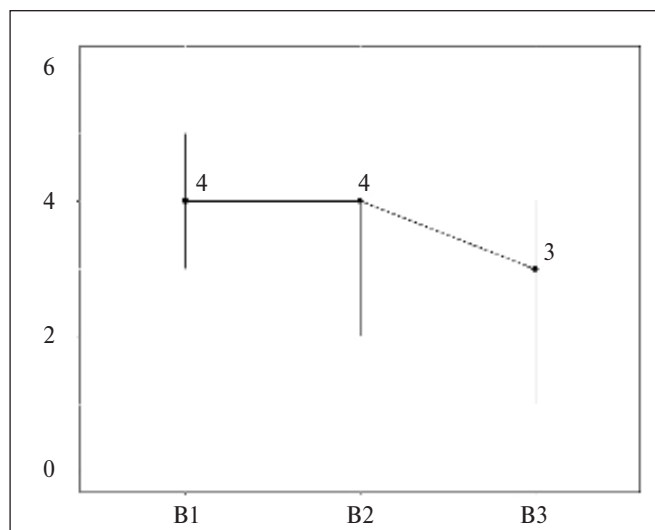


Рис. 4. Динамика скованности по WOMAC
Fig. 4. Dynamics of stiffness according to WOMAC

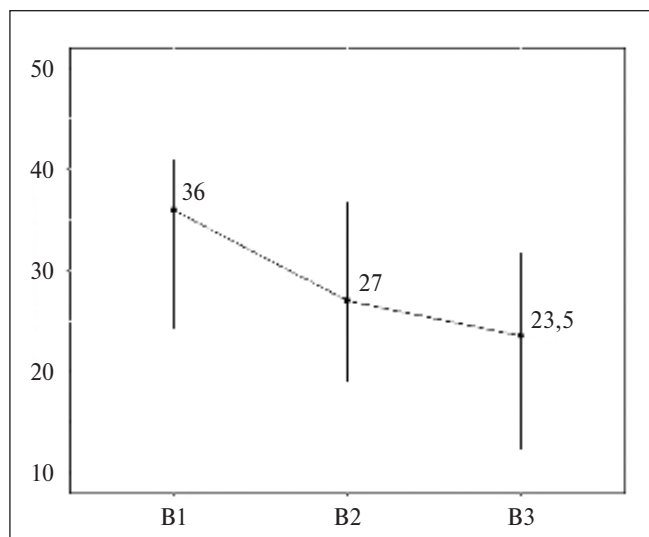


Рис. 5. Динамика ФН по WOMAC
Fig. 5. Dynamics of functional impairment according to WOMAC

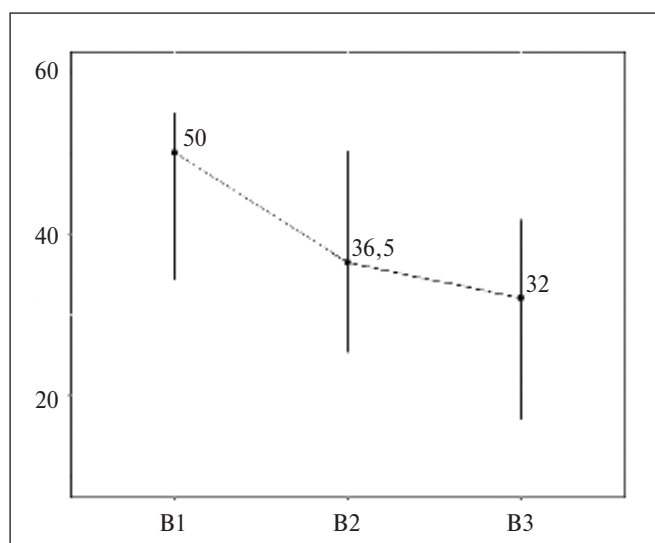


Рис. 6. Динамика суммарного индекса WOMAC
Fig. 6. Dynamics of total WOMAC index

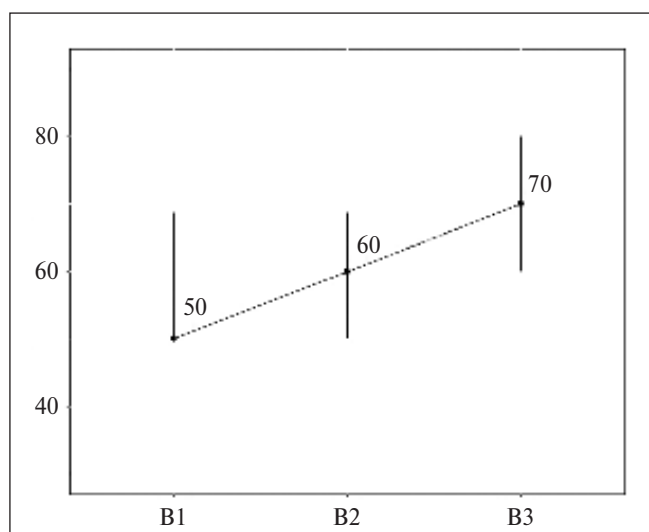


Рис. 7. Динамика ОСЗП по ВАШ
Fig. 7. Dynamics of patient global assessment of health status according to VAS

и ДИ рассчитаны как двусторонние. В исследовании принят уровень статистической значимости 0,05 (двустороннее тестирование, все значения p округлены до двух знаков после запятой).

Для тестирования значимости различий нормально распределенных данных использованы соответствующие разновидности дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA repeated measures). В случае иных распределений применялся тест Вилкоксона. Тестирование значимости различий категориальных данных выполнялось с помощью теста χ^2 или точного теста Фишера.

Анализ первичных и вторичных конечных точек проведен для полного набора данных (Full Analysis Set, FAS). Анализ всех данных по безопасности осуществлен для популяции анализа безопасности — все пациенты после включения в исследование (Safety Set, SS).

Результаты. Наблюдалась положительная динамика основных параметров эффективности терапии. Так, уже к B2 отмечено статистически значимое снижение боли при ходьбе по ЧРШ (рис. 2), ее медиана уменьшилась с 5 [5; 6] до 4 [4; 5] ($p < 0,0001$), дальнейшее снижение данного параметра прослеживалось на протяжении всего периода лечения (до 3 [2; 4] к B3; $p < 0,0001$). Хороший клинический ответ (снижение боли по ЧРШ < 4) зарегистрирован у 22,9% участников к B2 и у 65,7% к B3.

При анализе боли, скованности, функциональной недостаточности (ФН) по WOMAC и суммарного индекса WOMAC выявлена такая же закономерность (рис. 3–6). Статистически значимое снижение показателей было отмечено также к B2 (через 3 нед). Последующее уменьшение всех составляющих WOMAC, в том числе суммарного показателя, наблюдалось на протяжении всего периода лечения, что сви-

детельствует о хорошем симптоматическом эффекте препарата. Так, медиана боли по WOMAC в начале терапии (B1) составила 9 [7; 11] баллов, на момент B2 – 7 [5; 10], в конце лечения (B3) – 5 [3; 8] баллов; скованности – соответственно 4 [3; 5], 4 [2; 4] и 3 [1; 4] балла; ФН – 36 [24; 41], 27 [19; 37] и 23,5 [12; 32] балла; суммарного индекса WOMAC – 50 [34; 55], 36,5 [25; 51] и 32 [17; 42] балла ($p < 0,0001$ для всех визитов).

Успешное применение препарата подтверждается также улучшением ОСЗП по ВАШ (рис. 7). В течение первых 2 нед данный показатель значимо увеличился, его медиана возросла с 50 [50; 70] до 60 [50; 70] мм ($p < 0,0001$) с дальнейшим улучшением к B3 до 70 [60; 80] мм ($p < 0,0001$ по сравнению с B1 и B2).

На фоне терапии значимо улучшились и многие другие клинические параметры. В частности, уменьшилось количество пациентов с клинически определяемым синовитом – с 28,6 до 11,4% (относительный риск, ОР 2,5; 95% ДИ 1,18–5,29; $p = 0,04$) и ограничение движений в КС – с 77,1 до 38,6% (ОР 2,0; 95% ДИ 1,45–2,76; $p < 0,0001$).

Оценка эффективности лечения врачом и пациентом (рис. 8 и 9) отражала общую положительную динамику, наблюдаемую в исследовании. К моменту завершения лечения подавляющее большинство пациентов (77,2%) оценили эффект терапии как хороший (68,6%) или отличный (8,6%). Удовлетворительный результат отметили 22,8% участников, при этом неудовлетворительных оценок не было.

Интересны данные, отражающие динамику потребности в локальном использовании НПВП (Артрасикам®). Поскольку в соответствии с критериями включения в исследование отбирали пациентов с умеренной и выраженной болью в КС, для быстрого симптоматического обезболивания им дополнительно назначали топическую форму НПВП на 14 дней и далее – «по требованию». Динамика потребности в применении Артрасикама® отражена на рис. 10: на фоне лечения препаратом Артра® значимо снизилось количество пациентов, которые нуждались в дополнительном использовании данной терапии, – со 100 до 47,1% (ОР 1,92; 95% ДИ 1,53–2,4; $p < 0,0001$).

Через 3 мес на фоне позитивного влияния препарата Артра® на основные симптомы ОА наблюдалось и статистически значимое снижение уровня ФНО α : в начале терапии его медиана составляла 0,5 [0,1; 0,9], а в конце – 0,3 [0; 0,8] пг/мл ($p = 0,04$). Уровни же других цитокинов и

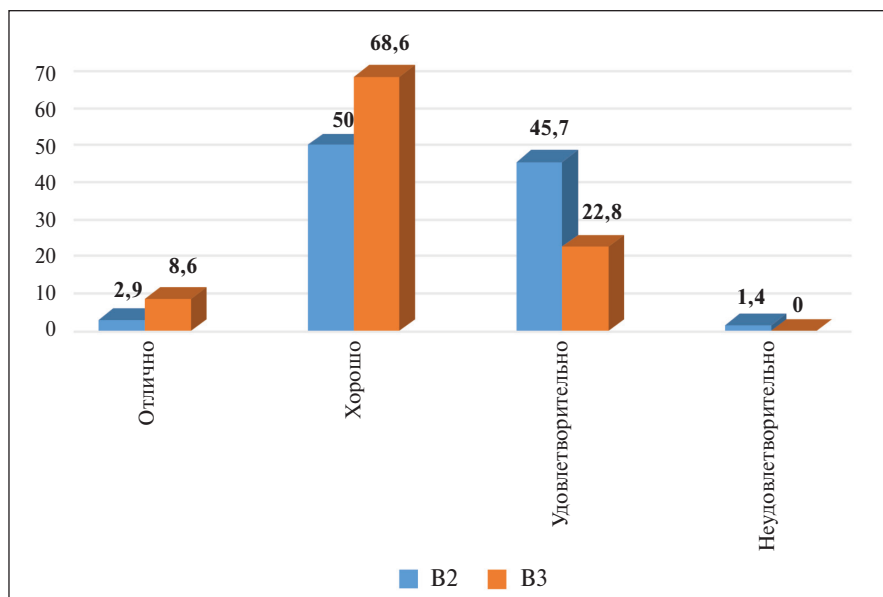


Рис. 8. Оценка эффективности терапии, по мнению пациента

Fig. 8. Patient evaluation of treatment effectiveness

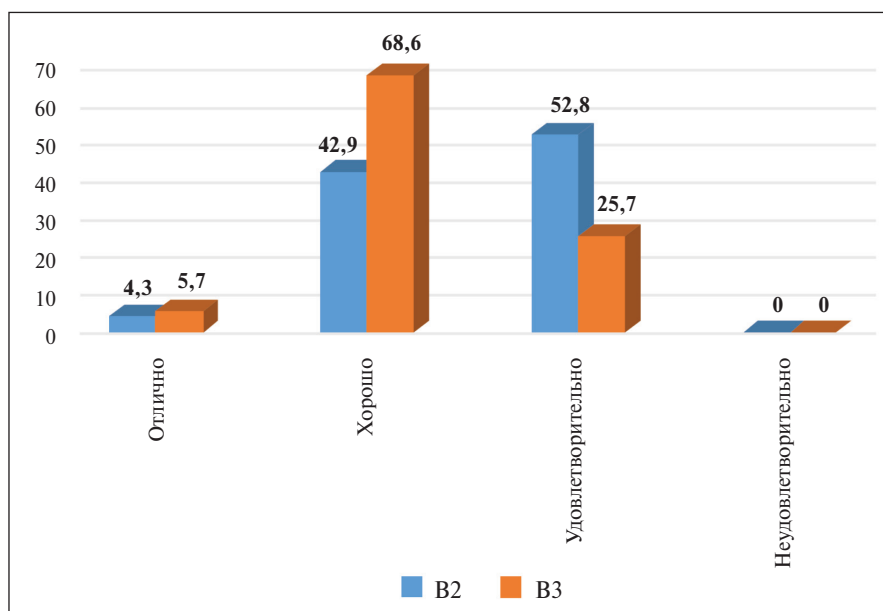


Рис. 9. Оценка эффективности терапии, по мнению врача

Fig. 9. Physician evaluation of treatment effectiveness

СРБ оставались неизменными ($p > 0,05$) на протяжении исследования в общей группе (дополнительные данные о динамике цитокинов в зависимости от фенотипа ОА будут представлены в следующей статье).

В ходе наблюдения было зарегистрировано три НЯ, и только одно из них было связано с лечением – учащение актов дефекации. Это НЯ было легкой степени, не потребовало отмены препарата и впоследствии самостоятельно разрешилось. В двух других случаях возникли острые респираторные вирусные инфекции, которые купировались самостоятельно без дополнительной терапии.

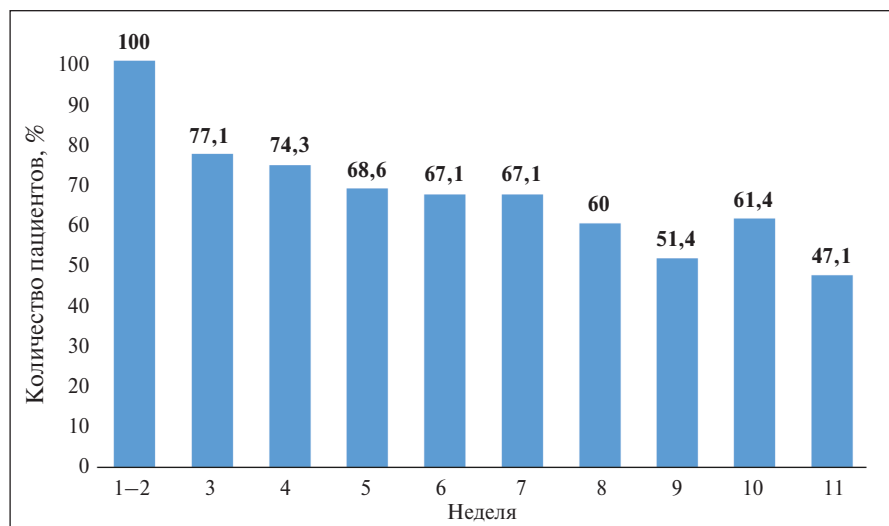


Рис. 10. Динамика использования локального НПВП
Fig. 10. Dynamics of topical NSAID use

Обсуждение. Полученные данные еще раз подтвердили значимый анальгетический эффект препарата Артра®. На фоне 3-месячного курса лечения отмечено уменьшение боли, скованности, улучшение функциональной активности и ОСЗП ($p < 0,05$). Более того, была выявлена положительная зависимость между продолжительностью терапии и клиническим улучшением, характеризующаяся статистически значимым изменением всех анализируемых параметров при каждом последующем визите по сравнению с предыдущим. Эти данные представляют несомненный интерес и подтверждают доказательную базу, имеющуюся у препарата при ОА КС (табл. 2).

Особого внимания заслуживают результаты, подтверждающие эффективность данной терапии при различных фенотипах заболевания. В нашем

Таблица 2. Основные клинические исследования препарата Артра® при ОА КС
Table 2. Key clinical trials of Artra® in knee osteoarthritis

Источник	Количество больных, длительность исследования	Основные результаты
Л.И. Алексеева и соавт., 2004 [8]	90 пациентов, 9 мес	Анальгетическое и противовоспалительное действие (уменьшение боли по ВАШ, индекса WOMAC, потребности в НПВП), эффект последствия
Л.И. Алексеева и соавт., 2005 [9]	375 пациентов, 9 мес	Превосходство над контролем в отношении влияния на боль, скованность и функциональную активность (WOMAC), снижение потребности в НПВП
Л.В. Меньшикова и соавт., 2005 [10]	62 пациента, 9 мес	Анальгетическое действие, эффект последствия, сопоставимый с НПВП обезболивающий эффект
М.С. Светлова, 2006 [11]	56 пациентов, 6 мес	Анальгетическое действие
Е.Ю. Алексенко и А.В. Говорин, 2011 [12]	26 пациентов, 6 мес	Анальгетический эффект (уменьшение боли, скованности и улучшение функциональной активности по WOMAC). Снижение уровней ИЛ1β, ИЛ6 и ИЛ18, ФНОα, СРБ, а также холестерина, холестерина ЛПНП
А.В. Наумов и соавт., 2007 [13]	60 пациентов, 6 мес	Преимущество перед контролем в отношении влияния на боль и функциональную активность (WOMAC), снижения потребности в НПВП. Подтверждение структурно-модифицирующего эффекта (меньшая потеря хрящевой ткани по данным МРТ)
С.С. Родионова и соавт., 2014 [14]	60 пациентов, 3 мес	Более выраженное влияние на боль по сравнению с контролем. Подтверждение противовоспалительного эффекта – уменьшение количества лиц с синовитом по данным УЗИ
С.С. Родионова и Н.А. Еськин, 2016 [15]	3077 пациентов, 3 мес	Анальгетическое и противовоспалительное действие (снижение боли по ВАШ, индекса WOMAC, потребности в НПВП)
А.Б. Шалтабаева и соавт., 2017 [16]	51 пациент, 6 мес	Анальгетический эффект, преимущество перед контролем в отношении воздействия на боль по ВАШ
Л.И. Алексеева и соавт., 2018 [17]	8352 пациента с ОА различной локализации, 3 мес	Анальгетическое действие (уменьшение боли по ВАШ), улучшение качества жизни
Е.Ю. Алексенко и А.В. Говорин, 2018 [18]	44 пациента, 6 мес	Анальгетический и противовоспалительный эффект (снижение индекса WOMAC, потребности в НПВП). Высокий профиль безопасности у пациентов с сопутствующей патологией (ГБ)

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности; МРТ – магнитно-резонансная томография.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

исследовании 51,4% участников имели метаболический и 17,1% — воспалительный фенотип ОА (детальные данные будут представлены в следующей публикации).

Интенсификация терапии с помощью добавления к комбинации ХС и ГГ исключительно НПВП для местного использования способствует эффективному облегчению боли при ОА КС: более чем у 65% пациентов отмечено ее снижение <4 баллов. На фоне 3-месячного лечения значимо улучшились и многие другие клинические параметры. В частности, уменьшилось количество пациентов с клинически определяемым синовитом и ограничением движений в КС.

Существенным итогом исследования явилось подтверждение системного действия препарата Артра®, которое выражалось в значимом снижении уровня ФНОα (p=0,04). Данный цитокин участвует в дифференцировке, пролиферации, апоптозе различных клеток и считается одним из ключевых провоспалительных медиаторов в патогенезе многих заболеваний, в том числе ОА. Он секретируется не только иммунными клетками, такими как мононуклеарные, но и хондроцитами и остеобластами. Имеются доказательства того, что ФНОα способствует деградации внеклеточного матрикса, индуцируя выработку коллагеназ (ММП1 и ММП13), стромелизина типа 1 (ММП3) и агрекканаз, включая ADAMTS4 и ADAMTS5 [19]. Под влиянием этого цитокина хондроциты продуцируют в больших количествах оксид азота (NO), циклооксигеназу 2 и простагландин E₂, которые вызывают усиление активности ММП, угнетение выработки анаболических продуктов (коллагена и протео-

гликана) и индукцию апоптоза хондроцитов, что способствует поддержанию воспаления и разрушению суставного хряща [20]. Таким образом, воздействие на данный цитокин может быть многообещающей стратегией лечения ОА, особенно при воспалительном и метаболическом фенотипах. В частности, получены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что избыточная секреция ФНОα ведет к нарушениям липидного, жирового и углеводного обмена, является важным компонентом патофизиологии многих заболеваний, связанных с МС (атеросклероз, артериальная гипертензия, СД 2-го типа, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени и др.).

Заключение. Настоящее исследование подтвердило, что препарат Артра® позитивно влияет на все клинические симптомы ОА: эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и ОСЗП. Препарат характеризуется быстрым развитием симптоматического эффекта, который нарастает на протяжении 3 мес лечения, что еще раз доказывает целесообразность длительного приема комбинации ХС и ГГ при ОА. Важным достоинством таких препаратов является высокий профиль безопасности, в том числе у пациентов со значимой коморбидностью. Наше исследование показало более тонкие молекулярные пути реализации позитивных эффектов комбинации ХС и ГГ за счет снижения выработки воспалительных медиаторов, в частности ФНОα. Эти данные могут свидетельствовать о системном влиянии препарата, что делает его особенно перспективным для лечения пациентов с сопутствующей патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Aug 21;5(9):e508–e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
- Li B, Yang Z, Li Y, et al. Exploration beyond osteoarthritis: the association and mechanism of its related comorbidities. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 19;15:1352671. doi: 10.3389/fendo.2024.1352671.
- Herrero-Beaumont G, Castro-Dominguez F, Migliore A, et al. Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition. *Aging Clin Exp Res*. 2024 Feb 20;36(1):45. doi: 10.1007/s40520-024-02714-w.
- Лила АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. Современная ревматология. 2022; 16(2):99–106. [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):99–106. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106.
- Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Мультиморбидность при остеоартрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):306–313. [Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Multimorbidity in osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022; 60(3):306–313. (In Russ.)].
- Brito R, Costa D, Dias C, et al. Chondroitin Sulfate Supplements for Osteoarthritis: A Critical Review. *Cureus*. 2023 Jun 9;15(6):e40192. doi: 10.7759/cureus.40192. eCollection 2023 Jun.
- Henrotin Y, Lambert C, Richette P. Importance of synovitis in osteoarthritis: evidence for the use of glycosaminoglycans against synovial inflammation. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):579–87. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.005. Epub 2013 Oct 18.
- Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, Беневоленская ЛИ и др. Перспективы комбинированной хондропротективной терапии остеоартроза. Результаты открытого рандомизированного исследования препарата Артра у больных гонартрозом. Научно-практическая ревматология. 2004; 42(4):77–79. [Alekseeva LI, Chichasova NV, Benevolenskaya LI, et al. Perspectives of combined chondroprotective therapy of osteoarthritis. Results of an open randomized study of Artra preparation in patients with gonarthrosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2004;42(4):77–79. (In Russ.)].
- Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, Мендель ОИ и др. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. Русский медицинский журнал. 2005;13(24):1637–1640. [Alekseeva LI, Chichasova NV, Mendel OI. Rational choice of basic therapy for osteoarthritis. Results of an open randomized multicenter trial of ARTRA® in Russia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(24):1637–1640. (In Russ.)].
- Меньшикова ЛВ, Храмова НА, Меньшиков МЛ. Применение препарата Артра у женщин с остеоартрозом коленных суставов. Современные проблемы ревматологии. 2005;(2):192–198. [Men'shikova LV, Khrantsova NA, Men'shikov ML. Use of the medication ARTRA in women with knee osteoarthritis. *Sovremennyye problemy revmatologii*. 2005;(2):192–198. (In Russ.)].
- Светлова МС. Эффективность препарата "АРТРА" в лечении остеоартроза (ОА). Научно-практическая ревматология. 2006; 44(2):109. [Svetlova MS. The effectiveness of the drug "ARTRA" in the treatment of osteoarthritis (OA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006;44(2):109. (In Russ.)].
- Алексенко ЕЮ, Говорин АВ. Измене-

- ние показателей липидов и цитокинов крови у больных первичным остеоартрозом на фоне лечения препаратом АРТРА. Научно-практическая ревматология. 2011; 49(3):37-40.
- [Aleksenko EY, Govorin AV. Changes in the parameters of blood lipids and cytokines in patients with primary osteoarthritis during treatment with ARTRA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2011;49(3):37-40. (In Russ.)].
13. Наумов АВ, Верткин АЛ, Мендель ОВ и др. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у пациентов с соматической патологией. Русский медицинский журнал. 2007;(26):2012. [Naumov AV, Vertkin AL, Mendel OI, et al. How to improve the safety and effectiveness of "antiarthrosis" therapy in patients with somatic pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;(26):2012. (In Russ.)].
14. Родионова СС, Еськин НА, Матвеева НЮ, Морозова НС. Рациональный выбор лечения начальных стадий гонартроза у пациентов, страдающих системным остеопорозом. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2014;(2):52-56. [Rodionova SS, Es'kin NA, Matveeva NYu, Morozova NS. Rational choice of treatment for the initial stages of gonarthrosis in patients suffering from systemic osteoporosis. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2014;(2):52-56. (In Russ.)].
15. Родионова СС, Еськин НА. Комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина (препарат АРТРА) для купирования боли и снижения потребления нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с I–II стадиями остеоартроза коленных суставов. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016;(1):67-72. [Rodionova SS, Es'kin NA. The combination of chondroitin sulfate and glucosamine (ARTRA) for pain relief and to reduce the consumption of NSAIDs in patients with I–II stages of osteoarthritis of the knee. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(1):67-72. (In Russ.)].
16. Шалтабаева АБ, Шевалье АН, Шаймерденова АБ. Эффективность применения препарата «АРТРА» при лечении остеоартроза коленных суставов в амбулаторных условиях. Сборник статей XI Международного научно-практического конкурса. Пенза: Наука и просвещение; 2017. С. 324-7. [Shaltabaeva AB, Sheval'e AN, Shaimerdenova AB. The effectiveness of the drug "ARTRA" in the treatment of osteoarthritis of the knee joints in outpatient settings. Collection of articles of the XI International Scientific and Practical Competition. Penza: Nauka i prosveshchenie; 2017. P. 324-7.]
17. Алексеева ЛИ, Лила АМ, Шарапова ЕП и др. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по применению препаратов АРТРА® МСМ ФОРТЕ и АРТРА® у пациентов с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов и/или с болью в нижней части спины (предварительные результаты). Трудный пациент. 2018;16(6):34-41. [Alekseeva LI, Lila AM, Sharapova EP, et al. Multicenter prospective observational study on the use of ARTHRA® MSM FORTE and ARTHRA® in patients with osteoarthritis of the knee and/or hip joints and/or with lower back pain (preliminary results). *Trudnyi patsient*. 2018;16(6):34-41. (In Russ.)].
18. Алексенко ЕЮ, Говорин АВ. Эффективность и безопасность длительного применения комбинированного хондропротектора для лечения остеоартроза коленных суставов: открытое проспективное рандомизированное исследование. Фарматека. 2018;(S2):26-33. [Aleksenko EYu, Govorin AV. Efficacy and safety of long-term use of a combined chondroprotector for the treatment of osteoarthritis of the knee joints: an open prospective randomized trial. *Farmateka*. 2018;(S2):26-33. (In Russ.)].
19. Mukherjee A, Das B. The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. *Biomater Biosyst*. 2024 Feb 21;13:100090. doi: 10.1016/j.bbiosy.2024.100090. eCollection 2024 Mar.
20. Molnar V, Matisic V, Kodvanj I, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 26;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.04.2025/18.05.2025/20.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании АО «Нижфарм». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании АО «Нижфарм». 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 JSC Nizhpharm. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of JSC Nizhpharm. 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.

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

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Савушкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

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

Диатроптов М.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Трудности диагностики и лечения склеродермического почечного криза (клиническое наблюдение)

Мишина Е.М., Ананьева Л.П., Евсикова М.Д., Конева О.А.

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

Рассмотрены патогенез и подходы к диагностике склеродермического почечного криза — СПК (острой «склеродермической» почки) — тяжелого проявления системной склеродермии (ССД), отличающегося высокой смертностью. В связи с недостаточным пониманием патогенетических механизмов лечение СПК не разработано.

Описано развитие острого СПК у пациентки 43 лет, которая в течение 1,5 лет страдала диффузной формой ССД с быстропрогрессирующим течением и вовлечением внутренних органов на фоне высокой иммунологической активности. Данный случай интересен тем, что почечный криз развился во время госпитализации и был прослежен с первых дней на фоне хорошо документированной терапии. В лечении пациентки было использовано несколько препаратов с разным механизмом действия, включая ритуксимаб, ми-кофенолата мофетил, ингибитор фосфодиэстеразы 5 (силденафил), а также курсы простаноидов. При этом доза глюкокортикоидов была низкой (метипред — 8 мг/сут). Достигнуто полное купирование СПК с восстановлением почечной функции.

Ключевые слова: склеродермический почечный криз; системная склеродермия; ритуксимаб; простаноиды.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; lpana@yandex.ru

Для ссылки: Мишина ЕМ, Ананьева ЛП, Евсикова МД, Конева ОА. Трудности диагностики и лечения склеродермического почечного криза (клиническое наблюдение). Современная ревматология. 2025;19(3):103–108. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-103-108

Challenges in diagnosis and treatment of scleroderma renal crisis (clinical case report)

Mishina E.M., Ananyeva L.P., Evsikova M.D., Koneva O.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

The pathogenesis and diagnostic approaches to scleroderma renal crisis (SRC) — an acute “scleroderma kidney” — a severe and life-threatening complication of systemic sclerosis (SSc) characterized by high mortality, are discussed. Due to limited understanding of the underlying pathogenic mechanisms, a standardized treatment for SRC has not been developed.

We describe the development of acute SRC in a 43-year-old female patient with diffuse form of SSc of 1.5 years' duration, rapidly progressive disease course, and internal organ involvement associated with high immunological activity. This case is notable in that the renal crisis developed during hospitalization and was observed from the earliest days under well-documented therapy. The treatment involved the use of several agents with different mechanisms of action, including rituximab, mycophenolate mofetil, a phosphodiesterase-5 inhibitor (sildenafil), and courses of prostanoids. The glucocorticoid dose remained low (methylprednisolone 8 mg/day). Complete resolution of SRC was achieved with restoration of renal function.

Keywords: scleroderma renal crisis; systemic sclerosis; rituximab; prostanoids.

Contact: Lidiya Petrovna Ananyeva; lpana@yandex.ru

For reference: Mishina EM, Ananyeva LP, Evsikova MD, Koneva OA. Challenges in diagnosis and treatment of scleroderma renal crisis (clinical case report). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(3):103–108. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-103-108

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, относится к мультисистемным ревматическим заболеваниям. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях и органах [1].

К основным клиническим признакам ССД относятся поражение кожи в виде уплотнения и гиперпигментации, синдром Рейно, ассоциированные с ними ишемические периферические расстройства и воспалительно-фиброзирующее поражение опорно-двигательного аппарата. Кроме того, при

этом заболевании часто отмечается поражение внутренних органов: легких, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек [2]. С разной частотой регистрируются характерные для ССД фиброз легких, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), кардиопатия с нарушениями ритма и проводимости, гипотония пищевода и других отделов желудочно-кишечного тракта, а также острый склеродермический почечный криз (СПК) с развитием почечной недостаточности. ССД сопровождается высокой смертностью — большей, чем любое другое ревматическое заболевание, несмотря на некоторое улучшение выживаемости в последние годы. Прогноз хуже у пациентов с диффузным поражением

кожи, коррелирующим с развитием проявлений, которые потенциально смертельны или могут снизить качество жизни, и с большой неопределенностью исхода. К концу прошлого столетия изменилась структура летальности при ССД. До 1980-х годов ведущей причиной смерти была почечная недостаточность, вызванная острой нефропатией («склеродермическая почка», или острый СПК). В последние десятилетия лидирующую позицию среди причин смерти занимает легочная патология — интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) и ЛАГ. На долю этих состояний приходится 60% смертей, непосредственно связанных с ССД [3].

Поражение почек при ССД не относится к распространенным проявлениям. Однако, по данным аутопсийного материала, почечная патология выявляется у 60–80% больных. У этих пациентов изначально нет симптомов поражения почек, могут отмечаться только незначительная протеинурия и микроскопическая гематурия, а также умеренная артериальная гипертензия (АГ) и нормальная функция почек [4]. По совокупным данным пяти различных исследований, включивших 796 пациентов с ССД, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <90 мл/мин была зарегистрирована у 31,5% больных и у 19,5% она была <60 мл/мин. У пациентов с почечной дисфункцией при биопсии почки выявляют фиброз тканей и васкулопатию [5]. Эти изменения обычно не прогрессируют, и почечная дисфункция имеет тенденцию к нарастанию со скоростью, аналогичной таковой в общей популяции [4].

Наиболее прогностически значимой и изученной формой поражения почек при ССД, сопровождающейся драматичным клиническим течением, является СПК — редкое, но опасное для жизни осложнение ССД, характеризующееся остро начавшейся злокачественной АГ и развитием быстро прогрессирующей почечной недостаточности. Как правило, СПК возникает рано, в первые годы после дебюта заболевания, и всегда отражает тяжесть течения болезни, являясь одним из наиболее достоверных маркеров неблагоприятного прогноза. СПК всегда представляет трудную проблему для врача, поскольку превентивные меры пока отсутствуют, а криз развивается очень быстро, даже в случаях исходно правильной терапии заболевания. Фенотип ССД, при котором чаще всего наблюдается СПК, хорошо изучен, поэтому строгий мониторинг таких пациентов позволяет рано выявить это состояние. Известны факторы риска развития СПК: мужской пол, непродолжительная (≤ 5 лет) длительность болезни, причем 75% случаев криза приходится на 1–4-й год болезни [6], диффузная форма (выраженное уплотнение кожи с кожным счетом >20 баллов), прогрессирующее поражение внутренних органов, а также синовит, теносиновит, сгибательные контрактуры крупных суставов. Иммунологическим маркером СПК считают повышение уровня антител к РНК-полимеразе III, а также к топоизомеразе I [7].

Особое значение для развития СПК имеют глюкокортикоиды (ГК) [8]. Лечение ГК считается значимым фактором риска развития СПК у пациентов, принимавших средние или высокие дозы ГК в дебюте болезни [9]. Было показано, что суточная доза ≥ 15 мг (в преднизолоновом эквиваленте) связана с существенным увеличением риска СПК, поэтому в настоящее время применение ГК в дозе >15 мг/сут не рекомендуется, особенно у пациентов с факторами риска возникновения СПК [10].

СПК обусловлен тяжелым окклюзирующим поражением внутрисосудов. В его основе лежат механизмы, приводящие к снижению клубочкового кровотока, включающие спазм почечных сосудов («почечный» синдром Рейно), прямое воздействие ангиотензина II. Полагают, что ГК могут непосредственно способствовать развитию СПК, ингибируя продукцию простаглицлина и повышая активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Отличительной патогенетической чертой СПК можно считать генерализованный характер экспрессии медиаторов вазоконстрикции в почечной ткани: так, гиперэкспрессию эндотелина I удается обнаружить и в гломерулярных эндотелиоцитах, и в артериолах. Расстройство внутрисосудистой гемодинамики с нарастающей ишемией почечной ткани приводит к гиперпродукции ренина с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Как следствие возникает стойкий спазм приносящей и выносящей артерий почечных клубочков с дальнейшим усугублением нарушений внутрисосудистой гемодинамики, которые могут привести к АГ с чертами злокачественности и острой олигоанурической почечной недостаточности.

Реализация негемодинамических эффектов ангиотензина II и альдостерона дополняется тромбогенезом на уровне почечного микроциркуляторного русла. Участие тромбоцитов в возникновении СПК связано с явлениями агрегации и высвобождения тромбоцитарных факторов на уровне стенки сосудов [11]. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) обнаруживается в 43% случаев СПК [12]. Лабораторные признаки ТМА — тромбоцитопения, возникающая в результате агрегации и потребления тромбоцитов, и гемолитическая анемия, выявляемая при микроскопии мазков периферической крови по признакам фрагментации эритроцитов, которая развивается в зонах турбулентного потока в микроциркуляции из-за частичной окклюзии агрегатами тромбоцитов. Характерны повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как результат лизиса клеток и ишемии тканей, низкое содержание гаптоглобина, отрицательная прямая проба Кумбса [13].

Прогрессирование СПК связано с интенсивной фибротической трансформацией как клубочков, так и структур почечного тубулоинтерстиция, а также внутрисосудовых сосудов с одновременным накоплением экстрацеллюлярного матрикса. В отдельных случаях в патогенезе СПК могут непосредственно участвовать некоторые сопутствующие патологические иммунологические феномены, потенциально ассоциированные с ССД, например антитела к кардиолипину, при наличии которых в почечном поражении преобладает ТМА, а также антитела к цитоплазме нейтрофилов, обуславливающие формирование СПК аналогично быстро прогрессирующему гломерулонефриту при системных некротизирующих васкулитах. Обсуждается участие в развитии СПК генетических маркеров HLA-DRB1*1407 и HLA-DRB1*1304 [14].

Диагноз СПК представляет определенные трудности. В настоящее время в реальной практике используют следующие **классификационные критерии СПК** [15]:

- Острое повышение артериального давления (АД), определяемое как систолическое АД >140 мм рт. ст. и/или диастолическое >90 мм рт. ст. Возникает часто после лечения высокими дозами ГК. В 10% случаев СПК АД нормальное. Нормотензивные формы характеризуются большей частотой ТМА и худшим про-

гнозом, более ранней заместительной терапией и высокой смертностью. В связи с прогрессированием почечной недостаточности АД остается в пределах нормы, что затрудняет своевременную диагностику данного осложнения.

- Острое повреждение почек: повышение уровня сывороточного креатинина $\geq 26,5$ мкмоль/л ($\geq 0,3$ мг/дл) в течение 48 ч или в $\geq 1,5$ раза относительно нормальных значений в течение предшествующих 7 дней либо снижение темпов диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч;
- Микроскопическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения:
 - новая или обостряющаяся анемия, не вызванная другими причинами, появление шистоцитов или других фрагментов эритроцитов в мазке крови;
 - лабораторные признаки гемолиза (повышение уровня ЛДГ, ретикулоцитоз, низкий уровень или отсутствие гаптоглобина), отрицательная прямая проба Кумбса;
 - тромбоцитопения < 100 тыс./мм³.
- Поражение органов мишеней:
 - гипертоническая ретинопатия (кровоизлияния, плотный и/или мягкий экссудат, отек зрительного нерва, не связанный с другими причинами);
 - гипертоническая энцефалопатия (головная боль, изменение психического статуса, очаговые или диффузные неврологические проявления, не связанные с другими причинами);
 - острая сердечная недостаточность;
 - острый перикардит, диагностированный при наличии как минимум 2 из 4 критериев: 1) боль в груди; 2) шум трения перикарда; 3) впервые зарегистрированное повышение сегмента ST или депрессия сегмента PR при электрокардиографии (ЭКГ); 4) выпот в перикарде по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Гистопатологические изменения почек проявляются вовлечением мелких сосудов, которые преобладают над изменениями клубочков. Последние часто характеризуются наличием ТМА, включая фибриновые тромбы, эндотелиальный отек, фрагменты эритроцитов, мезангиолиз и хронические нарушения (неспецифические ишемические повреждения). Ранние сосудистые изменения включают накопление миксоидного материала в интиме сосудов, тромбоз, фибриноидный некроз и, как следствие, гибель коры почки. Поздние нарушения проявляются утолщением и пролиферацией интимы, что вызывает резкое сужение сосудов [14].

Полагают, что показатели смертности при СПК существенно снизились с появлением ингибиторов АПФ, однако уровень летальности у таких больных в первые 6 мес достигает 20%. Смертность при СПК составляет 36%, а 25% пациентов остаются на гемодиализе в течение первого года [16].

В связи с недостаточным пониманием механизмов патогенеза СПК его лечение не разработано. Представляем описание успешного, основанного на современном мировом опыте, лечения СПК у больной ССД.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 43 лет, дебют заболевания в возрасте 41 года (в ноябре 2019 г.) с отека кистей, боли в лучезапястных суставах. В декабре 2019 г. был установлен диагноз ревматоидного артрита, получала нестероидные противовоспалительные препараты без эффекта. В январе 2020 г. назначены метипред

(МП) 4 мг/сут, метотрексат (МТ, в таблетках) 10 мг/нед с удовлетворительным эффектом в виде уменьшения выраженности артралгий. С февраля 2020 г. присоединился синдром Рейно, появились одышка, сухой кашель. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) изменений не выявлено.

В сентябре 2020 г. — лечение в ревматологическом отделении ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (МКНЦ им. А.С. Логинова), где была диагностирована ССД. Диагноз соответствовал классификационным критериям ACR/ELUAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) [17]. Отмечались уплотнение кожи кистей, предплечий, стоп, шеи; маскообразность лица; гиперпигментация и депигментация кожи в области груди; телеангиэктазии на лице, в области декольте; синдром Рейно и дистальные рубчики; интерстициальные изменения в легких по данным КТ ОГК, капиллярскопические изменения. Антинуклеарный фактор (АНФ) Her2 — 1/1280, антитела к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) — 121 (0–25) ед/мл, антитела к Scl70 (анти-Scl70) — > 200 (0–25) ед/мл, СРБ — 2 (0–5) мг/л, СОЭ — 32 мм/ч, креатинин — 65 (44–106) мкмоль/л. Эзофагогастродуоденоскопия: недостаточность кардии. ЭхоКГ: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 38 мм рт. ст. Фракция выброса — 68% (N=54–74%). Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 68%. Проводилась терапия медролом 16 мг/сут. После выписки из МКНЦ им. А.С. Логинова было рекомендовано увеличение дозы МТ до 20 мг/нед внутримышечно и снижение дозы МП до 4 мг/сут. В последующем отмечалась отрицательная динамика: нарастание индurations кожных покровов, одышки, боли в суставах, общей слабости, СРБ — 18,7 мг/л, протеинурия — 0,1 г/л. Уровень креатинина в норме — 63 мкмоль/л. СДЛА — 42–47 мм рт. ст.

Пациентка впервые поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в марте 2021 г., до госпитализации получала МП 8 мг/сут, азитиоприн 100 мг/сут.

При осмотре состояние средней тяжести. Кожные покровы диффузно индурированы и гиперпигментированы (кожный счет — 18 баллов), в области передней поверхности грудной клетки — участки депигментации; маскообразность лица, «кисетный» рот, склередема, сгибательная контрактура левого локтевого сустава, синдром Рейно, телеангиэктазии на коже лица и декольте. Число болезненных суставов — 16. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. АД — 130/80 мм рт. ст., число сердечных сокращений (ЧСС) — 89 в минуту. Дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов нет. Живот при пальпации безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений и нарушения стула не отмечено.

При обследовании выявлены микроцитарная анемия легкой степени, Hb — 116 (120–140) г/л, эр. — $4,36 \cdot 10^{12}$ /л (3,9–4,7), тр. — $180 \cdot 10^9$ /л (150–390), л. — $10,1 \cdot 10^9$ /л (4,0–9,0), СОЭ — 13 (2–30) мм/ч. Биохимический анализ крови (19.03.2021): креатинин — 87 (44–106) мкмоль/л, мочевины — 3,12 (1,8–8,3) ммоль/л, ЛДГ — 444,9 (135–225) Ед/л, калий — 3,53 (3,5–5,3) ммоль/л. Общий анализ мочи без особенностей. СКФ по CKD-EPI — 70,29 мл/мин/1,73 м², что соответствует нормальной функции почек, однако, учитывая предыдущие значения креатинина (прирост на 24 мкмоль/л), можно было заподозрить вовлечение в патологический процесс почек. АНФ Her2 — 1/2560, гомогенный

тип свечения, анти-Sc170 — 200 (0–25) Ед/мл, анти-Ro/SSA — 103,8 (0–25) Ед/мл, СРБ — 16,9 (0–5) мг/л, прямая проба Кумбса отрицательная. С3- и С4-компоненты комплемента в норме. КТОГК: интерстициальный фиброз и ретикулярные изменения, бронхоэктазы обеих легких, небольшое количество жидкости в полости перикарда, расширение просвета пищевода. ФЖЕЛ — 65,4%, снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) тяжелой степени — 20,6%. ЭхоКГ: расширение ствола и ветвей легочной артерии, дилатация левого предсердия, незначительное количество жидкости в полости перикарда и левой плевральной полости, СДЛА — 33 мм рт. ст. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 66 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, умеренные изменения в миокарде левого желудочка, низкий вольтаж зубца R в стандартных отведениях. Капилляроскопия: поздний склеродермический тип изменений. Значимых перенесенных заболеваний и сопутствующей патологии не зафиксировано.

Таким образом, у пациентки имелись развернутая картина диффузной формы ССД с длительностью 1,5 года, быстро прогрессирующее течение с вовлечением внутренних органов на фоне высокой иммунологической активности. Пациентка продолжала ранее назначенную терапию.

На 4-й день пребывания в стационаре впервые отмечены повышение АД, максимально до 180/100 мм рт. ст., повышение уровня креатинина до 154 мкмоль/л, падение СКФ по СКД-EPI до 35,24 мл/мин/1,73 м², уровень мочевины — 8,2 ммоль/л, тромбоцитопения — 120 · 10⁹/л, уровень фибриногена — 4,63 г/л. Общий анализ мочи без отклонений от нормы, периферических отеков не выявлено. Состояние расценено как острый СПК на основании резкого увеличения концентрации креатинина, устойчивого повышения АД, снижения количества тромбоцитов и уровня гемоглобина. Быстрое и раннее снижение количества тромбоцитов не исключало развития ТМА. Безотлагательно была начата терапия ингибиторами АПФ (каптоприл 25 мг, эналаприл 15 мг/сут), АД снижалось до 140/80 мм рт. ст, но не более чем на 1,5–2 ч, в связи с чем прием каптоприла повторялся до 6 раз в сутки. В терапию также были включены прямые антикоагулянты — подопарин кальция 0,6 мл/сут и простаноиды — алпростадил 60 мкг/сут внутривенно капельно, амлодипин 2,5 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут, продолжен прием силденафила 12,5 мг/сут, азитиоприн отменен.

На 5-й день в связи с высокой активностью, быстро прогрессирующим течением заболевания с поражением жизненно важных органов, неблагоприятным прогнозом инициирована анти-B-клеточная терапия. Введено 500 мг ритуксимаба (РТМ) без премедикации ГК. Через 5 дней после введения РТМ уровень креатинина достиг 191 мкмоль/л, СКФ по СКД-EPI снизилась до 27,16 мл/мин/1,73 м², уровень мочевины — 13,3 ммоль/л, сохранились микроцитарная анемия легкой степени (Hb — 109 г/л, эр. — 4,10 · 10¹²/л), увеличение СОЭ до 38 мм/ч. Однако нарушения функции мочеиспускания не было, кроме того, отмечена нормализация количества тромбоцитов (329 · 10⁹/л). ЭКГ в динамике: синусовая тахикардия (ЧСС — 101 в минуту), депрессия сегмента ST до -1,0 мм в отведениях II, III, aVF, V4–V6, низкий вольтаж зубца R в стандартных и грудных отведениях.

Продолжена многокомпонентная терапия, включавшая низкую дозу ГК (2 таблетки в сутки), сосудистые препараты, в том числе гипотензивные, и антикоагулянты. Состояние стабилизировалось, АД нормализовалось (не превышало

120/80 мм рт. ст.) на фоне приема каптоприла в дозе 6,25 мг/сут и эналаприла 10 мг/сут.

На 15-й день повторно введено 500 мг РТМ (суммарная доза — 1000 мг). В период между введениями РТМ дважды выполнена внутривенная инъекция иммуноглобулина человека 5 г. Состояние пациентки оставалось стабильным, полиорганного прогрессирования не наблюдалось.

На 19-й день улучшились показатели ЭКГ: отсутствовала депрессия сегмента ST, увеличился вольтаж зубца R в стандартных и грудных отведениях. Сохранились повышенный уровень креатинина (192 мкмоль/л) и низкая СКФ по СКД-EPI (26,99 мл/мин/1,73 м²), тромбоцитоз — 524 · 10⁹/л, СОЭ — 37 мм/ч. При этом общее самочувствие пациентки расценивалось как удовлетворительное, выделительная функция почек оставалась сохранной, АД стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт. ст.

Пациентка была выписана с рекомендациями продолжать терапию МП 8 мг/сут, а также сосудистую, антикоагулянтную и гипотензивную терапию, начать прием микофенолата мофетила (ММФ) 2 г/сут (в связи с ИЗЛ, сопровождавшимся дыхательной недостаточностью 3–4-й степени).

В течение следующего года сохранялась отчетливая положительная динамика в виде стабилизации АД (120/80 мм рт. ст.), снижения уровня креатинина (до 124,8 мкмоль/л) и лабораторных показателей воспалительной активности, нормализации количества тромбоцитов, а также уменьшения плотности кожи (кожный счет в дебюте — 18 баллов, в динамике через 32 мес — 7 баллов). В дальнейшем было продолжено введение РТМ 1000 мг 1 раз в 6 мес.

К ноябрю 2022 г. уровень креатинина снизился до нормы — 97 мкмоль/л (44–106 мкмоль/л). Последнее введение РТМ было выполнено в марте 2023 г., суммарная доза составила 6 г. При осмотре в **ноябре 2023 г.** состояние пациентки оставалось стабильным, уровень креатинина находился в пределах нормы, АД не превышало 140/90 мм рт. ст., СКФ по СКД-EPI возросла до 62,24 мл/мин/1,73 м². Проводилась терапия МП 8 мг/сут, ММФ 2 г/сут, сосудистыми препаратами.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует успешное купирование СПК и стабилизацию заболевания (низкая активность) в целом.

Обсуждение. В актуальных международных рекомендациях по фармакотерапии ССД в отношении поражения почек выделены всего две позиции: обязательное и раннее применение ингибиторов АПФ при установлении диагноза СПК и регулярный контроль АД у пациентов, получающих ГК, для своевременного выявления СПК [18]. В настоящее время основной целью терапии СПК по-прежнему считается адекватный контроль АД, оптимальным является его снижение до 140/90 мм рт. ст. за 3–5 дней. Терапию начинают с ингибиторов АПФ как препаратов выбора, которые назначают сразу после установления диагноза СПК. В соответствии с британскими рекомендациями по лечению СПК при неэффективности пероральной терапии ингибиторами АПФ (в том числе в сочетании с гипотензивными препаратами с другим механизмом действия) к терапии следует добавить периферические вазодилататоры парентерально, в частности простаноиды (илопрост) [19]. В последние годы появились сообщения о новых подходах к терапии СПК, которые суммированы в систематическом обзоре. К новым подходам можно отнести терапию антикоагулянтами, учитывая частое сочетание СПК с развитием ТМА. Обсуждается возможность

участия в патогенезе СПК активации системы комплемента, что послужило основанием для попыток применения экулизумаба (гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело, направленное против 5-го компонента комплемента) [20].

Поскольку в патогенезе ССД играют роль нарушения В-клеточного гомеостаза, в ее лечении успешно применяется РТМ — химерное моноклональное антитело, направленное против CD20, молекулы клеточной мембраны, специфически экспрессирующейся на В-клетках [21]. Во многих работах доказано подавляющее действие РТМ при ССД на кожный и легочный фиброз, однако его влияние на почки изучено недостаточно, исследований на эту тему практически нет. Возможно, это объясняется тем, что в клинические испытания не включают пациентов с поражением почек (особенно с СПК). Имеются лишь единичные публикации, в которых пациенты с СПК получали РТМ по другим поводам, при этом РТМ не ухудшал течения СПК. В работе отечественных авторов было показано статистически значимое снижение СКФ у больных ССД (n=90) на фоне комплексной терапии, включавшей РТМ, в конце наблюдения (в среднем 3 года). При этом СКФ снизилась всего на 3 мл/мин/1,73 м² и оставалась в пределах нормы, уровень креатинина был нормальным [22].

В ряде сообщений описано успешное применение при СПК комплексной терапии с использованием РТМ. Так, у пациентки 21 года с перекрестным синдромом (ССД в сочетании с полимиозитом и системной красной волчанкой) развилось острое поражение почек с признаками облитерирующей ангиопатии и ТМА. Напряду с ГК (пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг в течение 3 дней) введено 2 г РТМ, а также назначены ингибиторы АПФ и силденафил, 9 сеансов плазмообмена. После купирования острой фазы пациентка получала ММФ (500 мг/сут), гидроксихлорохин (200 мг/сут), наблюдалась постепенная нормализация функции почек в течение 8 мес [23]. Авторы пришли к заключению, что применение РТМ может быть полезно для предупреждения или лечения уже развившегося СПК. К. Innami и соавт. [24]

описали 56-летнюю пациентку с сочетанием ССД и полимиозита, у которой лечение полимиозита высокими дозами ГК привело к развитию СПК. Терапия ГК и РТМ позволила купировать СПК.

Учитывая положительный опыт применения РТМ для подавления активности ССД в целом и ее кардинальных проявлений (уменьшение индукции кожи, прогрессирования интерстициальных изменений в легких) в частности, а также недостаточную информацию о влиянии РТМ на течение СПК, мы посчитали целесообразным представить наблюдение успешного лечения СПК. У нашей пациентки с достоверным диагнозом ССД имелись факторы риска развития СПК: небольшая давность болезни и диффузная форма ССД, быстро прогрессирующее поражение внутренних органов, поражение суставов с формированием сгибательной контрактуры левого локтевого сустава, высокий уровень антител к топоизомеразе I. Кроме того, в дебюте болезни доза ГК превышала 3 таблетки в сутки (т. е. была >15 мг в преднизолоновом эквиваленте). Поскольку развитие СПК явилось одним из клинических проявлений высокоактивной стадии ССД, была проведена комплексная терапия, направленная в первую очередь на снижение активности болезни в целом, в связи с чем начато введение РТМ. Эта терапия сочеталась с расширенным комплексом сосудистых препаратов, включая ингибиторы АПФ, простаноиды (алпростадил), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (силденафил) и антикоагулянты. Важно, что лечение было начато буквально в первые дни развития криза (пациентка находилась в стационаре, что позволило быстро установить диагноз СПК). При этом за весь период развития и купирования криза пациентка получила всего 8 мг/сут МП. Если развитие СПК было остановлено практически сразу, то улучшение симптомов хронической болезни почек на фоне поддерживающей терапии РТМ в сочетании с иммунодепрессантами (ММФ) проходило медленно (в течение последующих 1,5 лет). Наш опыт мультимодального подхода к купированию СПК перекликается с имеющимися в литературе описаниями терапии подобных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Volkman ER, Andreasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):304–318. doi:10.1016/S0140-6736(22)01692-0. Epub 2022 Nov 25.
2. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci*. 2022 Mar;38(3):187–195. doi: 10.1002/kjm2.12505. Epub 2022 Mar 2.
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940–944. doi:10.1136/ard.2006.066068. Epub 2007 Feb 28.
4. Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C. Kidney Involvement in Systemic Sclerosis. *J Pers Med*. 2022 Jul 10;12(7):1123. doi: 10.3390/jpm12071123.
5. Iliopoulos G, Daoussis D. Renal dysfunction in systemic sclerosis beyond scleroderma renal crisis. *Rheumatol Int*. 2021 Jul;41(7):1203–1208. doi:10.1007/s00296-021-04855-x. Epub 2021 Apr 12.
6. Bussone G, Noël LH, Mouthon L. Manifestations rénales de la sclérodermie systémique. *Nephrol Ther*. 2011 Jun;7(3):192–9. doi: 10.1016/j.nephro.2011.03.006. Epub 2011 Apr 27.
7. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):532–548. doi:10.1159/000507886. Epub 2020 Jun 10.
8. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep;41(9):1613–1619. doi: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O.
9. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Nov;12(11):678–691. doi: 10.1038/nrneph.2016.124. Epub 2016 Sep 19.
10. Iudici M. What should clinicians know about the use of glucocorticoids in systemic sclerosis? *Mod Rheumatol*. 2017 Nov;27(6):919–923. doi:10.1080/14397595.2016.1270796. Epub 2017 Jan 6.
11. Hudson M, Ghossein C, Steen V. Scleroderma renal crisis. *Presse Med*. 2021 Apr;50(1):104063. doi:10.1016/j.lpm.2021.104063. Epub 2021 Feb 3.
12. Mouthon L, Bussone G, Berezné A, et al. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1040–8. doi: 10.3899/jrheum.131210. Epub 2014 May 15.
13. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Feb 7;13(2):300–317. doi: 10.2215/CJN.00620117. Epub 2017 Oct 17.
14. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal Disease and Systemic Sclerosis: an Update on Scleroderma Renal Crisis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Jun;64(3):378–391. doi: 10.1007/s12016-022-08945-x. Epub 2022 Jun 1.
15. Foocharoen C, Tonsawan P,

- Pongkulkiat P, et al. Management review of scleroderma renal crisis: An update with practical pointers. *Mod Rheumatol*. 2023 Jan 3;33(1):12-20. doi: 10.1093/mr/roac028. Epub 2020 Jun 1.
16. Kim H, Lefebvre F, Hoa S, Hudson M. Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: A systematic literature review. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021 Feb;6(1):21-36. doi:10.1177/2397198320920422. Epub 2020 Jun 1.
17. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jan;84(1):29-40. doi:10.1136/ard-2024-226430. Epub 2025 Jan 2.
18. Lynch BM, Stern EP, Ong V, et al. UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34 Suppl 100(5):106-109. Epub 2016 Sep 29.
19. de Zubiria-Maria A, Florez-Suarez JB, Mendez-Patarroyo P, et al. Pharmacological treatment of scleroderma renal crisis: a systematic literature review. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27:111-125. doi: 10.1016/j.rcreue.2020.01.003.
20. Uriarte MH, Larrarte C, Rey LB. Scleroderma Renal Crisis Debut with Thrombotic Microangiopathy: A Successful Case Treated with Eculizumab. *Case Rep Nephrol*. 2018 Oct 23;2018:6051083. doi:10.1155/2018/6051083.
21. 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.
22. Старовойтова МН, Десина ОВ, Ананьева ЛП и др. Функция почек на фоне длительной терапии ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Современная ревматология*. 2023;17(5):53-60. [Starovoitova MN, Desinova OV, Ananyeva LP, et al. Renal function during long-term therapy with rituximab in patients with systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):53-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-53-60.
23. Kong W, Wang Y, Wang H, et al. Systemic sclerosis complicated with renal thrombotic microangiopathy: a case report and literature review. *BMC Nephrol*. 2022 Jan 10;23(1):22. doi:10.1186/s12882-021-02639-w.
24. Innami K, Mukai T, Kodama S, Morita Y. Successful treatment using rituximab in a patient with refractory polymyositis complicated by scleroderma renal crisis. *BMJ Case Rep*. 2017 Sep 23;2017:bcr2017221205. doi:10.1136/bcr-2017-221205.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.04.2025/27.05.2025/30.05.2025

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.

Мишина Е.М. <https://orcid.org/0009-0002-2145-5330>

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

Евсикова М.Д. <https://orcid.org/0000-0002-6629-3374>

Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Аутоиммунные нарушения при первичных иммунодефицитах

Каледа М.И., Никишина И.П.

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

В соответствии с современными представлениями о механизмах формирования первичных иммунодефицитов (ПИД) и особенностях их течения существует отчетливая и клинически значимая взаимосвязь заболеваний этой группы с аутоиммунными нарушениями (АИН).

В статье представлены актуальные данные об АИН у больных ПИД с акцентом на наиболее часто встречающиеся заболевания и основные проявления, которые требуют включения ПИД в круг дифференциально-диагностического поиска у пациента с ревматическим заболеванием.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты; аутоиммунные нарушения.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП. Аутоиммунные нарушения при первичных иммунодефицитах. Современная ревматология. 2025;19(3):109–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-109-114

Autoimmune manifestations in primary immunodeficiencies

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

According to current understanding of the mechanisms underlying primary immunodeficiencies (PIDs) and their clinical course, there is a clear and clinically significant association between this group of disorders and autoimmune manifestations (AIMs).

This article presents up-to-date information on AIMs in patients with PIDs, with a focus on the most common conditions and key clinical features that warrant consideration of PIDs in the differential diagnosis of patients with rheumatic diseases.

Keywords: primary immunodeficiencies; autoimmune manifestations.

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP. Autoimmune manifestations in primary immunodeficiencies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):109–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-109-114

Первичные иммунодефициты (ПИД) – группа генетически детерминированных заболеваний, сопровождающихся функциональными нарушениями врожденного и/или приобретенного звеньев иммунной системы [1]. По данным различных регистров, в настоящее время распространенность ПИД оценивается примерно в 4–10 случаев на 100 тыс. новорожденных [1]. В опубликованной в 2022 г. классификации, разработанной комитетом экспертов Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies, IUIS), представлено 485 различных фенотипов врожденных нарушений иммунитета [2]. Число известных ПИД неуклонно растет благодаря динамично совершенствующимся методам генетической диагностики. Наряду с моногенными вариантами ПИД в настоящее время существует большое число полигенных иммунодефицитов, характеризующихся гетерогенной клинической картиной, обусловленной большей сложностью иммунных сигнальных путей [3, 4]. Накопление огромного пула современных представлений о механизмах формирования ПИД, анализ больших баз данных с детальным описанием клинических и лабораторных

проявлений ПИД существенно изменили взгляд на эту патологию. Если раньше ПИД связывали в основном с повышенной восприимчивостью к инфекции, то сегодня выявлена ассоциация между ПИД и неинфекционными проявлениями, среди которых важную роль играют аутоиммунные нарушения (АИН), вызванные аномальной регуляцией иммунного ответа и проявляющиеся нарушением иммунной толерантности к собственным антигенам с выработкой аутоантител [4].

Наличие ПИД может повлиять на любой компонент иммунной системы на разных стадиях заболевания. На первый взгляд, вызывает недоумение, что при наличии ПИД иммунная система может не реагировать на чужеродные патогены, в то же время активно реагируя на собственные антигены. Основные патогенетические механизмы развития аутоиммунной патологии при ПИД до конца неясны. Считается, что в основе их развития лежит сочетание в различных соотношениях дефектов центральной и периферической толерантности в адаптивном звене иммунитета (дефект индукции толерантности к Т-лимфоцитам, нарушение как индуцированной активацией гибели клеток, так и апоптоза аутореак-

тивных Т-лимфоцитов наряду с дефектом генерации и функции Treg, а также нарушение элиминации активированных В-лимфоцитов); мутаций в генах, которые влияют на различные подгруппы иммунных клеток; наличие персистирующей и хронической инфекции и воспаления, к которым склонны пациенты с ПИД; нарушение апоптоза и снижение клиренса иммунных комплексов [1, 5, 6]. Показано, что у пациентов с ПИД интенсивная антигенная нагрузка в результате рецидивирующих или персистирующих инфекций (из-за молекулярной мимикрии и/или присутствия суперантигенов) и дефекты в клиренсе антигенов повышают склонность к развитию АИН [7]. Обычно рецидивирующие инфекции и патогенные микроорганизмы вызывают пролиферацию антигенспецифических лимфоцитов, что приводит к уничтожению патогенных микроорганизмов с последующим апоптозом активированных лимфоцитов для восстановления нормального гомеостаза иммунных клеток. В результате хромосомная ДНК, высвобождающаяся из апоптотических клеток, является основным источником аутоантигенов; следовательно, апоптотические тельца необходимо быстро удалять из воспаленной ткани [3]. У пациентов с ПИД повышенное количество отмирающих клеток и апоптотических телец может привести к неполному поглощению их макрофагами. В результате недостаточный клиренс антигена может спровоцировать отложение иммунных комплексов в органах-мишенях, активацию клеток, стимулировать хроническое воспаление и образование антиканцевых антител [7]. В то же время при некоторых типах ПИД неспособность традиционных иммунных путей организма-хозяина элиминировать микробные антигены может стать причиной избыточных и хронических воспалительных реакций за счет неэффективных альтернативных иммунных путей, что вызывает повреждение как инфицированных, так и соседних клеток. Таким образом, согласно данным литературы, у пациентов с иммунодефицитом аутоиммунитет не предполагает нарушения толерантности к собственным антигенам; на самом деле, это просто повреждение тканей, вызванное хозяином в его попытке удалить чужеродные антигены [6]. Хотя различные аутоиммунные заболевания могут отличаться фенотипически, их патофизиологические механизмы в соответствии с концепцией аутоиммунной тавтологии схожи [8]. Подтверждением этой теории в клинической практике служат наличие полиаутоиммунитета (развитие нескольких АИН у одного пациента) и семейный аутоиммунитет с формированием различных аутоиммунных нарушений у членов одной семьи [8]. Аналогичная картина наблюдается в семьях с ПИД, что объясняет механизмы развития АИН, в том числе полиаутоиммунитета у этих пациентов [6]. Так, в исследовании Н. Abolhassani и соавт. [9] 17,5% пациентов с селективным IgA-дефицитом имели родственников первой и второй линии родства с различными АИН.

Аутоиммунная патология может возникать до или после диагностики ПИД в любом возрасте, в том числе может быть первым симптомом ПИД [1, 10]. Н.Е. Baris и соавт. [11] при исследовании турецкой когорты пациентов с ПИД и АИН установили, что наличие аутоиммунной патологии у пациентов раннего возраста, даже в отсутствие частых инфекций, является основанием для обследования на ПИД.

Спектр органических поражений в рамках аутоиммунной патологии при ПИД чрезвычайно разнообразен и включает аутоиммунные цитопении, эндокринопатии, гепатит, ауто-

иммунные заболевания легких, поражение кожи, желудочно-кишечного тракта, почек и т. д., в ряде случаев эти изменения могут сопровождаться лимфопролиферацией [1, 10]. Лидирующие позиции занимают различные цитопении (аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, нейтропения либо их комбинация — синдром Фишера—Эванса) [1, 10, 12]. Это подчеркивает важность распознавания аутоиммунной цитопении как «сигнального признака» иммунодефицита (особенно у детей), требующего детальной оценки состояния иммунитета. В исследовании Е. Westermann-Clark и соавт. [13], включавшем 154 пациента с подтвержденным диагнозом иммунной цитопении, у 11% из них выявлен какой-либо вариант ПИД (7,4% из общей когорты пациентов с цитопениями). Эти пациенты характеризовались также низким содержанием Т-лимфоцитов (CD3 и CD8), IgG и IgA и более высокой распространенностью аутоантител к эритроцитам, тромбоцитам или нейтрофилам. Диагноз аутоиммунной цитопении предшествовал верификации диагноза ПИД в среднем на 3 года [13]. При наличии ПИД значительно чаще, чем при его отсутствии, отмечались аутоиммунная гемолитическая анемия (64,7 и 11,7% соответственно), аутоиммунная нейтропения (35,3 и 0,7%), одновременное поражение нескольких кровяных ростков (64,7 и 2,2%). Интересно, что в этом исследовании из общей когорты пациентов с цитопениями диагноз СКВ был верифицирован у 3,5%, т. е. более чем в 2 раза реже, чем аутоиммунные цитопении у пациентов с ПИД [13].

Согласно результатам исследования А. Fischer и соавт. [1], которое включало 2183 пациента разного возраста (0,5–92 года) из французского национального регистра ПИД, различные АИН были выявлены в 26,2% случаев. В их структуре лидировали аутоиммунные цитопении — 31,4%, частота ревматических заболеваний составила 12,8%. По данным этих авторов, риск развития аутоиммунной цитопении у пациентов с ПИД был по меньшей мере в 120 раз выше, чем в общей популяции, в частности аутоиммунной гемолитической анемии у детей — в 830 раз, аутоиммунной тромбоцитопении — в 60 раз. Риск ревматических заболеваний был в 6 раз выше популяционного, в том числе ювенильного артрита — в 40 раз [1]. Аутоиммунные проявления наблюдались во всех возрастных группах, график кумулятивной заболеваемости был почти линейным после первых 8–10 лет жизни, у 40% пациентов АИН возникли в возрасте до 50 лет. Развитие аутоиммунной патологии ассоциировалось с ухудшением прогноза долгосрочной выживаемости [1].

Частота АИН зависит от варианта ПИД. При общем вариабельном иммунодефиците их частота составляет 20–30% [14], при синдроме Вискотта—Олдрича (Х-сцепленный комбинированный иммунодефицит) — 26–72% [15]. При селективном IgA-дефиците АИН выявлены у 17,3–31,7% пациентов [9, 16].

Среди пациентов с АИН и ПИД преобладают лица мужского пола независимо от возраста — 55% [10, 12], при аутоиммунных цитопениях, по данным Е. Westermann-Clark и соавт. [13], они составляли 64,7% всех больных.

В исследовании М.У. Kaplan и соавт. [10], включавшем только детей с ПИД (n=1036), аутоиммунные и воспалительные проявления наблюдались в 10,1% случаев, средний возраст манифестации АИН достигал 61,3±53,0 мес. Наиболее распространенными были аутоиммунные цитопении (51,8%) и эндокринные заболевания (26,5%). Интересно, что раз-

личные аутоантитела выявлялись у 69,3% пациентов в исследуемой группе при достаточно высокой частоте положительной пробы Кумбса (30,1%), однако число детей, позитивных по антинуклеарным антителам (АНА), было незначительным (3,75%).

В связи с этим необходимо отметить, что уровни аутоантител в сыворотке крови у пациентов с ПИД и АИН часто бывают низкими или остаются в нормальных пределах [6]. Это, безусловно, затрудняет распознавание аутоиммунной патологии у таких пациентов, так как основой лабораторной диагностики большинства аутоиммунных заболеваний является выявление соответствующих аутоантител [6]. Из-за гипогаммаглобулинемического состояния при иммунодефицитах с преимущественным нарушением синтеза антител (например, при IgA-дефиците) и даже некоторых видах комбинированного иммунодефицита диагностические тесты, основанные на определении антител, могут оказаться бесполезными. Вместе с тем у некоторых больных могут быть нормальные уровни иммуноглобулинов, в то время как у них не вырабатывается достаточного количества специфических антител, поэтому большинство аутоантител в этих случаях не обнаруживаются [17]. Такие варианты ПИД, как дефицит специфических антител и общий переменный иммунодефицит, являются яркими примерами иммунодефицита с преимущественным нарушением синтеза антител, когда из-за дисфункции иммунной системы наблюдается низкая выработка аутоантител [6]. Кроме того, при ПИД часто имеется дефицит IgA, что означает недостаток антител к этому классу иммуноглобулинов [16]. Также в клинической практике необходимо учитывать, что, если диагноз ПИД подтвержден и пациенту ежемесячно проводится внутривенное введение иммуноглобулина, это может повлиять на результаты некоторых иммунологических тестов с отрицательной сероконверсией аутоантител [6].

Н.Е. Baris и соавт. [11] показали, что чаще всего из маркеров аутоиммунитета у пациентов с ПИД, в отличие, например, от аутоиммунных ревматических заболеваний, выявлялась положительная прямая проба Кумбса (30,0%), гораздо реже — АНА (16,7%), а аутоантитела к щитовидной железе были обнаружены в 13,3% случаев. Аутоантитела не выявлены у 33,3% пациентов.

В некоторых работах частота обнаружения различных аутоантител у пациентов с ПИД была выше, чем частота аутоиммунных проявлений. Так, в исследовании А. Tahiat и соавт. [12], включавшем 299 пациентов разного возраста (средний возраст — 12,8 года, диапазон — 0,1–80 лет) с ПИД, 27,4% имели АИН, включая аутоиммунные цитопении (10%) и ревматические заболевания (3,7%), в том числе системную красную волчанку — СКВ (1,3%). При этом почти у трети пациентов (у 30 из 97) с ПИД, позитивных по аутоантителам, не было клинических проявлений аутоиммунного заболевания, среди аутоантител у них часто выявлялись АНА, ревматоидный фактор (РФ), антитела к гладкой мускулатуре, антифосфолипидные антитела и антигепатофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Из 30 пациентов, позитивных по АНА, только 6 имели подтвержденное ревматическое заболевание, а из 15 пациентов, позитивных по РФ, — только 2. Согласно результатам этого исследования, различные аутоантитела при ПИД выявлялись чаще, чем в группе здорового контроля: например, АНА — в 10 и 6,7% случаев соответственно, АНЦА — в 4,3 и 0,8%, РФ — в 5,0 и 0,8%, антитела к

гладкой мускулатуре — в 5,5 и 0,8%. При этом необходимо помнить и о возможной ассоциации появления определенных аутоантител с развитием инфекции у этих пациентов [18].

Согласно данным литературы, АИН могут возникать при любом ПИД. Мы рассмотрим лишь некоторые из них, наиболее часто ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями.

Самой распространенной группой ПИД являются *иммунодефициты, характеризующиеся нарушением выработки антител* [19]. Наиболее клинически значимый из этой группы ПИД — *общий переменный иммунодефицит* (ОВИД), который представляет собой гетерогенную группу заболеваний с общими иммунологическими особенностями в виде гипогаммаглобулинемии и неадекватного антительного ответа на патогены и вакцинацию [20]. В крупном многоцентровом исследовании, в котором участвовали более 2000 пациентов с ОВИД, АИН были самыми распространенными неинфекционными проявлениями, присутствующими почти у трети пациентов [21]. По данным Н. Chapel и соавт. [22], к числу частых аутоиммунных проявлений у этих пациентов можно отнести идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и ревматоидный артрит (РА), реже встречались СКВ, увеит и васкулит. У пациентов с ОВИД ревматическая патология выявлена в 6–10% случаев, в этой группе преобладали пациентки женского пола, причем наиболее распространенным проявлением оказался артрит [23, 24]. Интересно, что у трети пациентов диагноз ревматического заболевания был поставлен до диагноза ОВИД, что позволяет обсуждать возможность выявления ревматологами этого заболевания раньше с помощью расширенного скрининга. Патогенез нарушения иммунной регуляции при ОВИД, вероятно, многофакторный и зависит от основной причины заболевания. До 10–20% случаев ОВИД имеют идентифицируемую моногенную причину, причем самые высокие показатели отмечаются у пациентов с более ранним возрастом начала аутоиммунного заболевания [25].

Другим преимущественно антителодефицитным ПИД, встречающимся в практике ревматолога, является *селективный дефицит IgA* (сIgAD) — наиболее распространенный ПИД у европейцев (1: 142–600) [16, 26]. Заболевание демонстрирует отчетливую семейную кластеризацию, 33,3% пациентов происходят из кровнородственных союзов [9]. Кроме того, 20–25% пациентов с сIgAD имеют в семейном анамнезе сIgAD или ОВИД [16], частота сIgAD варьируется от 13% у dizиготных близнецов до 31% у монозиготных [27]. Хотя уровень IgA у мужчин, как правило, выше, лица мужского пола болеют чаще [9, 16]. В литературе имеются сообщения о множестве АИН у этой группы пациентов, включая аутоиммунную тромбоцитопению (АИТ), идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитическую анемию, склерозирующий холангит, целиакию, псориаз, ВЗК, СКВ и др. [27]. Связь с сIgAD отчетливо прослеживается у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [28]. Распространенность сIgAD у детей с ЮИА была изучена в 9 исследованиях, в которых обнаружено, что дети с сIgAD и ЮИА составляют от 1 до 4,35% при средневзвешенном значении 2,7% [29]. В одном исследовании, в котором участвовали 2100 детей, у 0,76% из них с известным сIgAD был ЮИА по сравнению с 0,009% в контрольной группе [16]. Частота СКВ при данном

варианте ПИД колеблется от 1:19 в США до 1:130 в Испании, среди пациентов с СКВ 1,3–3,8% имеют сIgAD [29]. Интересно, что распространенность сIgAD у китайских пациентов с СКВ, по данным N. Wang и соавт. [29], была более чем в 30 раз выше, чем в общей популяции Китая, что указывает на сильную связь между этими двумя заболеваниями. Учитывая высокую распространенность сIgAD и неопределенности того, может ли дефицит IgA быть признаком более крупного дефекта антител у некоторых из этих пациентов, остается неясным, создает ли изолированный дефицит сIgAD сам по себе риск развития АИН или существуют подгруппы пациентов с более широким, но все еще нераспознанным ПИД, который вызывает повышенную восприимчивость к АИН.

Комбинированные иммунодефициты, включающие различные сочетания нарушений функции T- и B-лимфоцитов, часто сопровождаются различными аутоиммунными нарушениями. У 41–50% пациентов с различными вариантами гипер-IgM-синдрома и сходным фенотипом при CD40-дефиците имеются аутоиммунная нейтропения, у 8–11% — артрит, у 4% — АИТ [30–32]. При таком варианте комбинированного иммунодефицита, как синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы σ (APDS), до 42% пациентов имеют АИН, включая иммунные цитопении и артрит, сообщается также об органоспецифических АИН, таких как аутоиммунный гепатит (АИГ), перикардит, гломерулонефрит, АИТ [33]. Один из недавно описанных комбинированных иммунодефицитов связан с мутациями в домене активации и рекрутирования гипоморфной каспазы 11 (CARD11), что приводит к нарушению активации NF- κ B и вариabельным иммунологическим дефектам, включая низкое общее количество В-клеток и переключенных клеток памяти и дефицит антител, за счет которых до 20% пациентов имеют АИН (тромбоцитопеническую пурпуру, алопецию, ВЗК) [34].

Среди комбинированных иммунодефицитов с синдромальными признаками наиболее известны такие заболевания, как синдром делеции 22-й хромосомы (синдром Ди Джорджи) и синдром Вискотта—Олдрича. В исследование N. Sharifinejad и соавт. [35] было включено 137 иранских пациентов с этой группой ПИД, у 17,9% из них (средний возраст — 3,5 года) имелись АИН, 70,6% из которых были диагностированы до выявления ПИД. В исследовании В.Е. Tison и соавт. [36] частота АИН при *синдроме Ди Джорджи* составила 8,5%. По данным E. Westermann-Clark и соавт. [13], среди пациентов с аутоиммунными цитопениями на фоне ПИД у 41,2% выявлен синдром Ди Джорджи. Наряду с аутоиммунными цитопениями, в первую очередь тромбоцитопенической пурпурой, при синдроме Ди Джорджи описаны такие заболевания, как ЮИА, АИТ, ВЗК, АИГ, СКВ [13, 35, 36]. Результаты исследования В.Е. Tison и соавт. [36] позволяют сделать вывод о том, что большое количество наивных CD4⁺ Т-клеток (>1218 клеток/мм³ у детей в возрасте до 6 мес и >550 клеток/мм³ у детей 2–5 лет) может играть некоторую протективную роль в отношении возникновения АИН при этом варианте ПИД. D. Montin и соавт. [37] показали, что риск развития аутоиммунных цитопений у пациентов с синдромом Ди Джорджи был связан со снижением доли наивных CD4⁺ клеток, нарушением регуляторной дифференцировки Т-клеток и увеличением процента наивных В-клеток.

Синдром Вискотта—Олдрича — X-сцепленное заболевание, связанное с мутациями в гене, кодирующем белок WAS (WASP). На сегодняшний день известно около 350 мутаций

этого гена, ассоциированных с различными проявлениями заболевания. В дополнение к классическим признакам (микротромбоцитопения, экзема и рецидивирующие инфекции) от 26 до 72% пациентов, по данным различных исследований, имеют АИН, включая аутоиммунную гемолитическую анемию (30–85% в структуре АИН), аутоиммунную тромбоцитопению (15–32%), нейтропению (2–25%), артрит (3–52%), васкулит (2–29%), заболевания почек (1,8–35%) и ВЗК (3–9%) [38]. Интересно, что у 16,6–25% пациентов с первоначальным диагнозом ВЗК была выявлена мутация, ответственная за развитие данного синдрома [39, 40]. В этой группе пациентов имеются единичные наблюдения СКВ, дерматомиозита, увеита, АИГ [41, 42]. У 13–20% пациентов с синдромом Вискотта—Олдрича описано также возникновение АИН (чаще всего — аутоиммунных цитопений) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [38]. Наличие АИН до трансплантации не повышает риска посттрансплантационных нарушений.

От 1 до 10% больных ПИД — это пациенты с *дефицитом различных компонентов комплемента* [43]. Клинические проявления наследственных дефектов системы комплемента разнообразны и включают наряду с повышенной восприимчивостью к инфекциям и различные АИН. В литературе имеются многочисленные указания на ассоциацию с врожденной гипоккомplementемией не только СКВ (чаще с ювенильным началом), но и дерматомиозита, геморрагического васкулита, ЮИА, гломерулонефрита, атипичного гемолитико-уремического синдрома и ангионевротического отека [43, 44]. Дефицит ранних компонентов классического пути (C1q, C1r, C1s, C2 и C4) приводит главным образом к АИН, тогда как при дефиците C3 и его регуляторов (факторов Н и I) характерно наличие как тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекций, так и АИН [43]. Чаще всего АИН встречаются у пациентов с различными мутациями, приводящими к дефициту C1q. M. Stegert и соавт. [45] проанализировали результаты обследования 71 пациента с C1q-дефицитом: 55% из них соответствовали критериям СКВ, еще у 22,5% был люпус-подобный синдром и только 7% не имели АИН. У 75% пациентов с полным дефицитом C4 наряду с СКВ описаны гранулематоз Вегенера, геморрагический васкулит, IgA-нефропатия [43, 44]. Самая низкая частота аутоиммунных заболеваний (10–42%) наблюдается у пациентов с C2-дефицитом [43].

В 2006 г. D. McGonagle и M.F. McDermott [46] представили концепцию «модели иммунологического континуума», переосмыслив существовавшую длительное время традиционную дихотомию между аутоиммунитетом и аутовоспалением, и предложили модель, в которой врожденная и адаптивная иммунная дисрегуляция могут существовать одновременно, что отражает более тонкое понимание иммунных нарушений. В литературе описаны возможные варианты сочетания моноклонных интерферопатий с аутоиммунными проявлениями [47]. Дальнейшие исследования, в том числе при таком исходно «классическом» аутоиммунном заболевании, как СКВ, демонстрируют возможность сочетанных проявлений аутоиммунных заболеваний, аутовоспаления и иммунодефицита [48]. СКВ и ПИД имеют общую генетическую предрасположенность и клинические проявления, а такие аутовоспалительные механизмы, как активация инфламасом и интерферопатии, играют существенную роль в патогенезе СКВ, иллюстрируя положение этого заболевания на пере-

крестке нарушений иммунной регуляции [48]. Распознавание различных клинических проявлений СКВ и ее имитаторов среди ПИД, что в первую очередь касается пациентов с различными аутоиммунными цитопениями, семейными случаями СКВ, неполной СКВ, может иметь решающее значение для точной диагностики и целенаправленной терапии.

Таким образом, в настоящее время благодаря многочисленным исследованиям установлено, что аутоиммунные заболевания, как системные, так и органоспецифические, можно отнести к важным клиническим проявлениям широкого круга ПИД. Патогенез нарушения иммунной регуляции и формирования АИН при ПИД сложен и зависит от лежащего

в их основе генетического дефекта и его воздействия на иммунную систему. Аутоиммунные заболевания, которые проявляются в раннем возрасте, особенно у мальчиков, нередко дебютируют с цитопений, характеризуются мультисистемным поражением, семейной отягощенностью, рефрактерным течением. У таких больных нередко выявляются рецидивирующие, тяжелые или атипичные инфекции, и они обязательно должны быть обследованы на ПИД. Современная диагностическая база и совершенствующиеся генетические исследования могут помочь не только лучшему пониманию ПИД и иммунного ответа человека, но и выбору оптимальной таргетной терапии для этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fischer A, Provot J, Jais JP, et al; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Nov;140(5):1388-1393.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978. Epub 2017 Feb 10.
2. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z. Epub 2022 Oct 6.
3. Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, et al. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol*. 2016 Dec;310:14-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2016.08.012. Epub 2016 Aug 27.
4. Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK, et al. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):3-17. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.004.
5. Atkinson TP. Immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Sep;24(5):515-21. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835680c6.
6. Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, et al. Approach to the Management of Autoimmunity in Primary Immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):13-29. doi: 10.1111/sji.12506.
7. Westerberg LS, Klein C, Snapper SB. Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency — lessons learned from monogenic disorders in mice and men. *Curr Opin Immunol*. 2008 Dec;20(6):646-54. doi: 10.1016/j.coi.2008.10.004. Epub 2008 Nov 12.
8. Anaya JM. The autoimmune tautology. A summary of evidence. *Joint Bone Spine*. 2017 May;84(3):251-253. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.11.012. Epub 2016 Dec 23.
9. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(2):112-9.
10. Kaplan MY, Ozen S, Akcal O, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiencies and their importance as a warning sign. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 Nov-Dec;48(6):701-710. doi: 10.1016/j.aller.2020.02.009. Epub 2020 May 20.
11. Baris HE, Kiyk m A, Nain E, et al. The plethora, clinical manifestations and treatment options of autoimmunity in patients with primary immunodeficiency. *Turk Pediatr Ars*. 2016 Dec 1;51(4):186-192. doi: 10.5152/TurkPediatrArs.2016.3928. eCollection 2016 Dec.
12. Tahiat A, Yagoubi A, Ladj MS, et al. Diagnostic and Predictive Contribution of Autoantibodies Screening in a Large Series of Patients With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2021 Apr 1;12:665322. doi: 10.3389/fimmu.2021.665322. eCollection 2021.
13. Westermann-Clark E, Meehan CA, Meyer AK, et al. Primary Immunodeficiency in Children With Autoimmune Cytopenias: Retrospective 154-Patient Cohort. *Front Immunol*. 2021 Apr 22;12:649182. doi: 10.3389/fimmu.2021.649182. eCollection 2021.
14. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev*. 2016 Sep;15(9):877-82. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.011. Epub 2016 Jul 6.
15. Sudhakar M, Rikhi R, Loganathan SK, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich Syndrome: Updated Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2021 Aug 20;14:363-388. doi: 10.2147/TACG.S213920. eCollection 2021.
16. Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Feb;58(1):107-133. doi: 10.1007/s12016-019-08756-7.
17. Boyle RJ, Le C, Balloch A, Tang ML. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol*. 2006 Dec;146(3):486-92. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03242.x.
18. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA. Autoimmune manifestations of infections. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Jul;30(4):373-379. doi: 10.1097/BOR.0000000000000505.
19. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res*. 2018 Jun;66(3):367-380. doi: 10.1007/s12026-018-8996-5.
20. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049. Epub 2015 Sep 12.
21. Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L, et al; CEREDIH. European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):116-26. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077. Epub 2014 Feb 28.
22. Chapel H, Lucas M, Patel S, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1197-1198.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.046. Epub 2012 Jul 20.
23. Azizi G, Kiaee F, Hedayat E, et al. Rheumatologic complications in a cohort of 227 patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 2018 May;87(5):e12663. doi: 10.1111/sji.12663.
24. Gutierrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R, Bingham CO 3rd; USIDNET Consortium. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Oct;48(2):318-326. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.013. Epub 2018 Feb 23.
25. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016 Sep;53(9):575-90. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103690. Epub 2016 Jun 1.
26. Fraczek P, Szczepanek M, Tabarkiewicz J.

- Coincidence of selective immunoglobulin A deficiency in juvenile idiopathic arthritis – a series of three cases. *Cent Eur J Immunol.* 2021; 46(4):531-534. doi: 10.5114/ceji.2021.111200. Epub 2021 Dec 6.
27. Swain S, Selmi C, Gershwin ME, Teuber SS. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J Transl Autoimmun.* 2019 Nov 23;2:100025. doi: 10.1016/j.jtauto.2019.100025. eCollection 2019 Dec.
28. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):444-51. doi: 10.1007/s10875-014-0009-4
29. Wang N, Shen N, Vyse TJ, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011;17(11-12):1383-96. doi: 10.2119/molmed.2011.00195. Epub 2011 Aug 4.
30. Hirbod-Mobarakeh A, Aghamohammadi A, Rezaei N. Immunoglobulin class switch recombination deficiency type 1 or CD40 ligand deficiency: from bedside to bench and back again. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Jan;10(1):91-105. doi: 10.1586/1744666X.2014.864554. Epub 2013 Nov 26.
31. Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, et al. Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol.* 2016 Jul;36(5):490-501. doi: 10.1007/s10875-016-0291-4. Epub 2016 May 17.
32. Bandy AZ, Nisar R, Patra PK, et al. Clinical and Immunological Features, Genetic Variants, and Outcomes of Patients with CD40 Deficiency. *J Clin Immunol.* 2023 Dec 22;44(1):17. doi: 10.1007/s10875-023-01633-1.
33. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb;139(2):597-606.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.021. Epub 2016 Jul 16.
34. Dorjbal B, Stinson JR, Ma CA, et al. Hypomorphic caspase activation and recruitment domain 11 (CARD11) mutations associated with diverse immunologic phenotypes with or without atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Apr;143(4):1482-1495. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.013. Epub 2018 Aug 28.
35. Sharifinejad N, Azizi G, Chavoshzadeh Z, et al. Autoimmunity in monogenic combined immune deficiencies with associated or syndromic features. *Front Immunol.* 2022 Dec 5;13:1023127. doi: 10.3389/fimmu.2022.1023127. eCollection 2022.
36. Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Nov; 128(5):1115-7.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.043. Epub 2011 Aug 11.
37. Montin D, Marolda A, Licciardi F, et al. Immunophenotype Anomalies Predict the Development of Autoimmune Cytopenia in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Sep-Oct;7(7):2369-2376. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.014. Epub 2019 Mar 26.
38. Sudhakar M, Rikhi R, Loganathan SK, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich Syndrome: Updated Perspectives. *Appl Clin Genet.* 2021 Aug 20;14:363-388. doi: 10.2147/TACG.S213920. eCollection 2021.
39. Cannioto Z, Berti I, Martellosi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr.* 2009 Feb;168(2):149-55. doi: 10.1007/s00431-008-0721-2. Epub 2008 Jun 11.
40. Ohya T, Yanagimachi M, Iwasawa K, et al. Childhood-onset inflammatory bowel diseases associated with mutation of Wiskott-Aldrich syndrome protein gene. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 28;23(48):8544-8552. doi: 10.3748/wjg.v23.i48.8544.
41. Monteferrante G, Giani M, van den Heuvel M. Systemic lupus erythematosus and Wiskott-Aldrich syndrome in an Italian patient. *Lupus.* 2009 Mar;18(3):273-7. doi: 10.1177/0961203308095000.
42. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: an international collaborative study. *Blood.* 2011 Aug 11;118(6):1675-84. doi: 10.1182/blood-2010-11-319376. Epub 2011 Jun 9.
43. Brodzski N, Frazer-Abel A, Grumach AS, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* 2020 May;40(4):576-591. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1. Epub 2020 Feb 17.
44. Wang SSY, Tang H, Loe MWC, et al. Complements and Their Role in Systemic Disorders. *Cureus.* 2024 Jan 26;16(1):e52991. doi: 10.7759/cureus.52991. eCollection 2024 Jan.
45. Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? *Mol Immunol.* 2015 Sep;67(1):3-11. doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.007. Epub 2015 Apr 3.
46. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006 Aug;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297.
47. Yamazaki-Nakashimada MA, Santos-Chavez EE, de Jesus AA, et al. Systemic Autoimmunity in a Patient With CANDLE Syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2019 Feb;29(1):75-76. doi: 10.18176/jiaci.0338.
48. Lamas A, Faria R, Marinho A, Vasconcelos C. The mosaic of systemic lupus erythematosus: From autoimmunity to autoinflammation and immunodeficiency and back. *Autoimmun Rev.* 2024 Dec;23(12):103675. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103675. Epub 2024 Oct 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.02.2025/25.04.2025/27.04.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №1021051302580-4.

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 research project №1021051302580-4.

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.

Каледя М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина у пациентов с системной красной волчанкой

Никишина Н.Ю.¹, Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹, Лиля А.М.^{1,2},
Дацина А.В.¹, Плетнёв Е.Т.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

Системная красная волчанка — сложное аутоиммунное заболевание, при котором более чем у трети пациентов возникает волчаночный нефрит (ВН), что приводит к развитию хронической болезни почек и терминальной стадии почечной недостаточности. Лечение ВН всегда было сложной задачей. Такролимус — эффективный иммунодепрессант, который в последние годы все чаще используется для лечения ВН.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; ингибиторы кальциневрина.

Контакты: Нина Юрьевна Никишина; lashinanina@gmail.com

Для ссылки: Никишина НЮ, Асеева ЕА, Соловьев СК, Лиля АМ, Дацина АВ, Плетнёв ЕТ. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2025;19(3):115–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-115-120

Efficacy and safety of calcineurin inhibitors use in patients with systemic lupus erythematosus

Nikishina N.Yu.¹, Aseeva E.A.¹, Soloviev S.K.¹, Lila A.M.^{1,2}, Datsina A.V.¹, Pletnev E.T.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia

Systemic lupus erythematosus is a complex autoimmune disease in which more than one-third of patients develop lupus nephritis (LN), leading to chronic kidney disease and end-stage renal failure. The treatment of LN has always been a challenge. Tacrolimus is an effective immunosuppressant that has been increasingly used in recent years for the treatment of LN.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; calcineurin inhibitors.

Contact: Nina Yuryevna Nikishina; lashinanina@gmail.com

For reference: Nikishina NYu, Aseeva EA, Soloviev SK, Lila AM, Datsina AV, Pletnev ET. Efficacy and safety of calcineurin inhibitors use in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):115–120.

DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-115-120

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, которое может сопровождаться только кожной сыпью и артритом, но может протекать и с поражением жизненно важных органов. Диагностика и лечение СКВ — сложная задача, требующая от ревматолога определенных навыков. Поражение почек является частым тяжелым проявлением СКВ. Волчаночный нефрит (ВН) встречается у 20–60% больных СКВ и в значительной степени определяет тяжесть течения и неблагоприятный жизненный прогноз.

Главная цель лечения ВН — замедлить прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) и предотвратить развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) [1]. Выделяют шесть гистологических классов ВН [2]. Три наиболее частых и опасных — это III (очаговый пролиферативный гломерулонефрит), IV (диффузный пролиферативный

гломерулонефрит) и V (мембранозный гломерулонефрит, нередко связанный с классом III или классом IV) классы. При этих трех классах используется иммуносупрессивная терапия, тогда как при минимальном мезангиальном (I класс), мезангиальном пролиферативном (II класс) или прогрессирующем склерозирующем (VI класс) ВН она обычно не назначается. Основное лечение пролиферативного ВН должно быть направлено на предотвращение развития необратимых поражений, после чего следует долгосрочная поддерживающая фаза, цель которой удержание активности СКВ под контролем. Однако, несмотря на большой прогресс в лечении, ВН по-прежнему связан с повышенным риском ТПН и смертности [3, 4]. Глюкокортикоиды (ГК) и циклофосфамид (ЦФ) при пролиферативном ВН используются наиболее часто как перорально, так и внутривенно. Оба препарата оказались очень

эффективными, но могут вызывать серьезные и даже опасные для жизни неблагоприятные реакции (НР). Повреждение органов, связанное с длительной СКВ, остается серьезной проблемой. Оно может быть вызвано как самой болезнью, так и НР, обусловленными лекарственными средствами, при этом ранние повреждения являются результатом активности болезни, а поздние — это НР препаратов [5].

В 2019 г. были пересмотрены рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению СКВ, согласно которым целью лечения должна быть ремиссия или низкая активность заболевания, а одной из реалистичных задач — максимальное ограничение или, что предпочтительнее, прекращение приема ГК при продолжении поддерживающей иммуносупрессивной терапии для предотвращения рецидива [1]. Кроме того, рекомендации EULAR по лечению СКВ 2023 г. также предлагают снизить дозу ГК до <5 мг и прекратить их прием, если это возможно [6]. Поэтому следует стремиться к сокращению использования ГК на фоне применения других препаратов [7].

В последние годы для лечения ВН было предложено несколько альтернативных препаратов, включая соли микофеноловой кислоты (мофетила микофенолат, ММФ), ритуксимаб (РТМ), ингибиторы кальциневрина — циклоsporин (ЦС) и такролимус (ТЛ). Мы рассмотрим использование ингибиторов кальциневрина при ВН.

Ингибиторы кальциневрина — класс иммунодепрессантов, направленных на подавление адаптивного иммунитета во время трансплантации солидных органов или при аутоиммунных заболеваниях [8–11]. ЦСА был первым зарегистрированным ингибитором кальциневрина, но он имеет узкий терапевтический диапазон и клинически значимый дозозависимый и дозозависимый профиль токсичности [6]. Это побудило исследователей к поиску других, менее токсичных препаратов. ТЛ стал следующим ингибитором кальциневрина, одобренным для лечения и аутоиммунных процессов [7]. ТЛ так же характеризуется узким терапевтическим диапазоном, но имеет несколько иной профиль токсичности, что позволяет расширить его использование у пациентов с определенными факторами риска.

ЦС, полученный в Норвегии из почвенного гриба *Tolypocladium inflatum*, с 1976 г. применяется в клинической трансплантологии, а с 1986 г. — в лечении идиопатического нефротического синдрома. ТЛ, антибиотик-макролид, выделенный из *Streptomyces tsukubaensis* в середине 1980-х годов японскими исследователями для использования в трансплантологии, с начала 1990-х годов начал применяться при нефротическом синдроме у взрослых, а затем был разрешен для лечения детей [12, 13]. Сегодня результаты многочисленных клинических исследований позволяют считать ЦС и ТЛ препаратами первой линии при нефротическом синдроме, в частности при рефрактерных к ГК формам, либо при непереносимости или наличии противопоказаний к назначению ГК (сахарный диабет, психические нарушения, тяжелый остеопороз).

Ингибиторы кальциневрина особенно привлекательны для лечения протеинурических заболеваний почек, поскольку, в отличие от других иммунодепрессантов, обладают специфическими антипротеинурическими свойствами [12]. Они могут быть эффективны прежде всего при аутоиммунных формах гломерулонефрита [13]. Однако нефротоксичность ограничивает долгосрочное использование этих препаратов [14, 15]

ТЛ оказывает иммунодепрессивное действие путем ингибирования кальциневрина, предотвращая активацию Т-клеток [16, 17]. Активация Т-клеток играет ключевую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), СКВ с поражением почек и миастения гравис (МГ), что делает ТЛ препаратом выбора при этих заболеваниях. В Южной Корее ТЛ зарегистрирован для «лечения некоторых случаев РА, когда существующие препараты неэффективны», а также одобрен для терапии ВН и МГ [18].

ЦС, проникая в клетку, связывается с цитоплазматическим белком циклофилином, образуя активный комплекс, который ингибирует кальциневрин. ТЛ достигает этой же цели, образуя активный комплекс с FK-506-связывающим белком 12 [11, 19]. При этом кальциневрин теряет возможность дефосфорилировать в цитозоле Т-хелперов (CD4+ Т клетки) транскрипционный ядерный фактор NF-AT, который не может транслоцироваться в ядро и обеспечивать транскрипцию генов цитокинов интерлейкина (ИЛ) 2, ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, фактора некроза опухоли α , интерферона γ . Особенно важен эффект подавления экспрессии ИЛ2, уровень которого повышается при протеинурии и нормализуется при ремиссии нефротического синдрома. Кроме того, угнетение экспрессии ИЛ2 приводит к подавлению активации В-лимфоцитов и, как следствие, к снижению продукции антител. Таким образом, при назначении ингибиторов кальциневрина происходит угнетение как тканевого, так и гуморального иммунитета [11, 19, 20]. Оба препарата достигают пиковых концентраций в крови через 1–8 ч. Они липофильны и подвергаются обширному распределению. ЦС связывается в основном с липопротеинами, тогда как приблизительно 99% ТЛ — с белками в плазме [21, 22]. Оба препарата интенсивно метаболизируются ферментами CYP3A (цитохром P4503A) в печени. Р-гликопротеин предотвращает всасывание лекарств из кишечника, способствуя их оттоку в просвет кишечника. Затем они выводятся с желчью. Концентрация ТЛ в крови в значительной степени зависит от ферментов CYP3A5 (цитохром P4503A5). Более чем в 50 исследованиях показано, что среди пациентов, перенесших трансплантацию, экспрессоры CYP3A5 являются экстенсивными промежуточными метаболиторами (т. е. пациенты, несущие аллель *1, например, генотип CYP3A5*1/*1 или CYP3A5*1/*3), имеют значительно более низкие минимальные концентрации ТЛ с поправкой на дозу по сравнению с неэкспрессорами CYP3A5, которые являются слабыми метаболиторами (например, генотип CYP3A5*3/*3) [23]. Руководящие принципы внедрения клинической фармакогенетики предусматривают применение более высокой начальной дозы (в 1,5–2 раза выше стандартной) у пациентов, которые являются экстенсивными и промежуточными метаболиторами. Также существуют множественные лекарственные взаимодействия ингибиторов кальциневрина с другими препаратами. Ингибиторы CYP3A4, такие как колхицин и оральные контрацептивы, могут повышать их концентрацию в плазме, в то время как индукторы CYP3A4, такие как противосудорожные препараты и рифампицин, могут ее снижать [24].

Многокомпонентная терапия оказалась высокоэффективной у пациентов с ВН, и ТЛ часто используется совместно с ММФ и ЦФ [25–27]. Сочетание ТЛ с другими препаратами позволяет снизить дозы всех компонентов терапии, лекарственные повреждения органов и риск инфекций [28–30]. Многочисленные клинические исследования показали, что

схема лечения, включающая сочетание ТЛ с ММФ или ЦФ, оказывает значительное терапевтическое воздействие на почки у пациентов с ВН, которые не реагируют на монотерапию этими препаратами [31, 32]. ТЛ одобрен для лечения ВН в Японии и других азиатских странах [33].

В Японии проведено исследование долгосрочной безопасности и эффективности ТЛ в качестве поддерживающей терапии при ВН в условиях реальной практики (TRUST) [34]. В исследование было включено 1355 пациентов с ВН, которых наблюдали в течение 10 лет. Показано, что ТЛ хорошо переносится и эффективен в качестве поддерживающей терапии при ВН, почти половина пациентов (49,3%) продолжали принимать ТЛ в течение полных 10 лет наблюдения. При этом отмечалось значительное снижение средней суточной дозы ГК с $17,3 \pm 12,0$ до $10,6 \pm 5,3$ мг/сут через 1 год и до $7,2 \pm 4,4$ мг/сут через 10 лет. На протяжении всего срока наблюдения кумулятивная частота рецидивов составила 44,5%, а общая выживаемость — 96,5%, кумулятивная частота прогрессирования до почечной недостаточности — 12,2%, в то время как кумулятивная частота прогрессирования до диализа — 4,5%; кроме того, хорошо поддерживалась функция почек [34].

N. Miyasaka и соавт. [35] оценили эффективность и безопасность ТЛ у пациентов с ВН, получавших ГК. Они были рандомизированы для лечения ТЛ (3 мг/сут) или плацебо в течение 28 нед. Индекс активности ВН (LNDAI) при окончательной оценке снизился в среднем на $32,9 \pm 31,0\%$ в группе ТЛ ($n=28$) и увеличился на $2,3 \pm 38,2\%$ в группе плацебо ($n=35$). В группе ТЛ наблюдалось выраженное улучшение. У этих пациентов значительно снизился суточный экскреция белка с мочой ($p<0,001$), значительно повысился уровень С3-компонента комплемента ($p=0,001$). НР, связанные с лечением, наблюдались у 92,9% пациентов группы ТЛ и у 80,0% группы плацебо (различия незначимы).

В открытом 24-недельном проспективном исследовании X. Li и соавт. [36] 60 пациентов с подтвержденным биопсией ВН (III, IV, V классы или их комбинация) были случайным образом распределены для получения ММФ, ТЛ или внутривенного введения ГК. Частота ответа через 24 нед составила 70% (14/20) в группе ММФ, 75% (15/20) в группе ТЛ и 60% (12/20) в группе ГК ($p>0,05$). Частота полной ремиссии в трех группах также была сопоставима (40; 45 и 30% соответственно; $p>0,05$). Случаев инфекции оказалось больше в группе ГК (8/20) и ММФ (8/20), чем в группе ТЛ (3/20), но различия не достигали статистической значимости. Протеинурия уменьшалась, а сывороточный уровень альбумина увеличивался быстрее у пациентов, получавших ТЛ ($p=0,0051$ и $p=0,048$).

В исследовании С.С. Mok и соавт. [37] пациенты с подтвержденным при биопсии диагнозом активного ВН (III/IV/V класс) были рандомизированы для получения преднизолона (0,6 мг/кг/сут в течение 6 нед с последующим снижением дозы) в сочетании с ТЛ (0,06–0,1 мг/кг/сут) или ММФ (2–3 г/сут) в течение 6 мес. 150 пациентов (92% женщин; средний возраст — $35,5 \pm 12,8$ года; в 81% случаев имелся ВН III/IV класса) были рандомизированы в две группы (76 получали ММФ, 74 — ТЛ). Через 6 мес частота НР составила 59% в группе ММФ и 62% в группе ТЛ ($p=0,71$). Основные эпизоды инфекции зарегистрированы у 9,2% пациентов группы ММФ и у 5,4% группы ТЛ ($p=0,53$). Поддерживающая терапия азатиоприном была назначена 79% пациентов.

В среднем через $60,8 \pm 26$ мес протеинурические и нефритические обострения развились в 24 и 18% случаев соответственно в группе ММФ, в 35% ($p=0,12$) и 27% ($p=0,21$) в группе ТЛ. Совокупная частота комбинированного результата со снижением клиренса креатинина на $\geq 30\%$, развитием ХБП 4–5-й стадии или смертью составила 21% в группе ММФ и 22% в группе ТЛ ($p=0,35$).

Схожие данные приводят N. Kamanamool и соавт. [38], которые сравнивали результаты применения ТЛ и ММФ для индукционной и поддерживающей терапии ВН III–V класса, подтвержденного при биопсии. Пациенты должны были получать преднизолон (0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 4 нед вводного периода с постепенным снижением дозы) и случайным образом были распределены для получения ТЛ (0,1 мг/кг/сут) или ММФ (1,5–2 г/сут) в качестве индукционной терапии в течение 6 мес. Двенадцать пациентов (28,57%) в группе ММФ и 10 (24,39%) в группе ТЛ достигли ремиссии заболевания. Оба режима обеспечивали значительное снижение активности СКВ по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) во время индукционной и поддерживающей терапии. В целом SLEDAI-2K в группе ММФ снизился больше, чем в группе ТЛ: в группе ММФ — в среднем с $11,6 \pm 4,8$ до $6,3 \pm 3,9$ после индукционной терапии и до $5,4 \pm 4,4$ после поддерживающей терапии; в группе ТЛ — с $9,0 \pm 3,7$ до $6,3 \pm 5,1$ и до $7,1 \pm 5,4$ соответственно. Следует отметить, что частота ремиссии заболевания была одинаковой в группах ММФ и ТЛ. M. Kawazoe и T. Nanki [39] обследовали 14 пациентов с ВН, которым ММФ был назначен в качестве индукционной и поддерживающей терапии (группа ММФ), и 10 пациентов с ВН, которым ежемесячно внутривенно вводились ГК в качестве индукционной терапии с последующей поддерживающей терапией ТЛ (группа ГК-ТЛ). Авторы оценивали воздействие каждого режима на почечные проявления и серологические показатели в течение 36 мес после начала лечения. Среднее отношение уровня белка к концентрации креатинина в моче в группах ММФ и ГК-ТЛ значительно снизилось: с 2,75 до 0,11 и с 3,26 до 0,22 г/сут соответственно. Выявленное улучшение иммунологических показателей (повышение сывороточного уровня С3- и С4-компонентов комплемента и снижение содержания антител к ДНК), уменьшение индекса активности СКВ и суточной дозы преднизолона наблюдались в обеих группах во время индукционной терапии и сохранялись во время поддерживающей терапии.

Современные рекомендации по лечению ВН предлагают использовать ингибиторы кальциневрина в качестве терапии второй линии для лучшего контроля протеинурии [40, 41]. В случаях стероидрезистентного нефротического синдрома ингибиторы кальциневрина применяются до получения результатов генетического тестирования [42]. Однако доза ТЛ в сочетании с другими препаратами остается спорной, и лишь в немногих исследованиях изучалась продолжительность использования ТЛ [28, 29]. Хотя предыдущие работы включали комбинации препаратов, редко оценивалось их сочетание влияние на почечный ответ. S. Sun и соавт. [43] провели ретроспективное когортное исследование для изучения клинической эффективности ТЛ и его сочетания с ММФ или ЦФ у 244 китайских пациентов с СКВ. Было обнаружено, что доза ТЛ ≥ 4 мг/сут и применение ТЛ > 180 дней связаны с повышенной вероятностью ответа по сравнению с отсутствием такого лечения. Кроме того, синергическое действие было

впервые отмечено для комбинации ТЛ с ММФ или ЦФ, при использовании которой частота клинического ответа была выше, чем при назначении каждого препарата в отдельности. ТЛ эффективен в различных популяциях, что подтверждает его общее позитивное влияние на функцию почек. Авторы наблюдали значительный терапевтический эффект ТЛ у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией, опухолями и вторичным синдромом Шегрена.

Исследование R. Sakai и соавт. [44] показало, что комбинация ТЛ (3,0 мг/сут) и ЦФ позволила получить значительно более высокую частоту клинического ответа через 6 мес, чем монотерапия ЦФ. В этом исследовании приведено более четкое разделение доз ТЛ и подтверждено синергическое действие ТЛ и ЦФ, поскольку эти препараты могут подавлять продукцию как Т-, так и В-лимфоцитов.

Американское общество трансплантологии рекомендует использовать ТЛ во время беременности у реципиентов трансплантата [45]; 4450 беременных пациенток, принимавших ингибиторы кальциневрина (ТЛ или ЦС), имели более низкую частоту преэклампсии. В Европейских рекомендациях по передовой практике также указано, что беременные, перенесшие трансплантацию почки, могут продолжать использовать ТЛ, ГК и азатиоприн. Лечение ТЛ можно продолжать во время грудного вскармливания [46]. Ī. Vasi и соавт [47] оценивали исходы беременности на фоне применения ингибиторов кальциневрина, в частности ТЛ, у женщин с СКВ.

У 14 из 42 беременных в анамнезе имелся ВН, у 8 из 14 была незапланированная беременность. Три пациентки во время беременности принимали ЦС, а 2 – ТЛ, при этом беременность протекала без отклонений и обострения СКВ. Это исследование показывает, что ТЛ можно эффективно использовать при незапланированной беременности у больных СКВ, не опасаясь за благоприятные исходы для матери и плода.

В заключение следует отметить, что гидроксихлорохин и ГК являются стандартными препаратами для лечения СКВ, при обострениях к терапии добавляют различные иммунодепрессанты. Рефрактерное течение, поражение органов-мишеней, рецидивы заболевания, НР иммунодепрессантов, а также результаты, полученные при изучении патогенеза СКВ, способствовали внедрению в практику лечения таких пациентов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с целью снижения активности заболевания и повышения качества жизни. Поражение органов-мишеней может определять тактику лечения СКВ. Внедрение РТМ и белимуаба, ГИБП, нацеленных на В-клетки, открыло новую эру в лечении СКВ и расширило терапевтический спектр во всех подгруппах пациентов с этим заболеванием. Разрабатываются новые ГИБП и малые молекулы, нацеленные на различные патогенетические пути. Однако, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в данной области, необходимы дополнительные исследования для включения новых разработок в лечение СКВ и улучшения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА и др. Обновленные рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I. Современная ревматология, 2020;14(4):7-15.
2. [Kozlovskaya NL, Solov'ev SK, Aseeva EA, et al. The 2019 updated EULAR/ERA-EDTA guidelines for the management of lupus nephritis. Expert comments. Part I. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*, 2020;14(4):7-15. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-7-15.
3. Wening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):241-50. doi: 10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d.
4. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(8):2154-60. doi: 10.1002/art.38006.
5. Yap DY, Tang CS, Ma MK, et al. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3248-54. doi: 10.1093/ndt/gfs073.
6. Doria A, Gatto M, Zen M, et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):770-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.055. Epub 2014 Jan 27.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
8. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. Epub 2014 Apr 16.
9. Engwenyu LR, Anderson AS. A Comprehensive Review of Calcineurin Inhibitors Used for Immunosuppression in Cardiac Transplantation. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;272:27-38. doi: 10.1007/164_2021_549.
10. Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. *Calcineurin Inhibitors*. 2023 Nov 12. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
11. Pal A, Kaskel F. History of Nephrotic Syndrome and Evolution of its Treatment. *Front Pediatr*. 2016 May 30;4:56. doi: 10.3389/fped.2016.00056.
12. Руденко ЕВ, Томилина НА, Захарова ЕВ. Применение циклоспорина А для лечения нефротических типов хронических гломерулонефритов – болезни минимальных изменений и фокального сегментарного гломерулосклероза. *Нефрология и диализ*. 2015;17(2):156-172.
13. [Rudenko EV, Tomilina NA, Zakharova EV. The use of cyclosporine A for the treatment of neurotic types of chronic glomerulonephritis, a disease of minimal changes and focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologiya i dializ*. 2015;17(2):156-172. (In Russ.)].
14. Peleg Y, Bombach AS, Radhakrishnan J. The Evolving Role of Calcineurin Inhibitors in Treating Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Jul 1;15(7):1066-1072. doi: 10.2215/CJN.13761119.
15. Malakasioti G, Iancu D, Tullus K. Calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene mutations: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jun;36(6):1353-1364. doi: 10.1007/s00467-020-04695-0.
16. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;4(2):481-508. doi: 10.2215/CJN.04800908.
17. Wu Q, Kuca K. Metabolic Pathway of Cyclosporine A and Its Correlation with Nephrotoxicity. *Curr Drug Metab*. 2019;20(2):84-90. doi: 10.2174/1389200219666181031113505.
18. Ong SC, Gaston RS. Thirty Years of Tacrolimus in Clinical Practice. *Transplantation*. 2021 Mar 1;105(3):484-495.

- doi: 10.1097/TP.0000000000003350.
17. Pallet N, Fernandez-Ramos AA, Lorient MA. Impact of Immunosuppressive Drugs on the Metabolism of T Cells. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;341:169-200. doi: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.009.
 18. Yoo WH, Lee SI, Kim TH, et al. Safety of Tacrolimus in Autoimmune Disease: Results From Post-marketing Surveillance in South Korea. *J Rheum Dis*. 2021 Oct 1;28(4):202-215. doi: 10.4078/jrd.2021.28.4.202.
 19. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Сообщение I. Нефрология. 2007;11(2):7-25.
 - [Klim F. Tacrolimus during kidney transplantation. Message I. *Нефрология*. 2007;11(2):7-25. (In Russ.)].
 20. Arslansoyu Camlar S, Soyulu A, Kavukcu S. Cyclosporine in Pediatric Nephrology. *Iran J Kidney Dis*. 2018 Nov;12(6):319-330.
 21. Liu F, Mao JH. Calcineurin inhibitors and nephrotoxicity in children. *World J Pediatr*. 2018 Apr;14(2):121-126. doi: 10.1007/s12519-018-0125-y.
 22. Mohamed ME, Saqr A, Staley C, et al. Pharmacomicrobiomics: Immunosuppressive Drugs and Microbiome Interactions in Transplantation. *Transplantation*. 2024 Sep 1;108(9):1895-1910. doi: 10.1097/TP.0000000000004926.
 23. Birdwell KA, Decker BS, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul;98(1):19-24. doi: 10.1002/cpt.113. Epub 2015 Jun 3.
 24. Chong KM, Jiang H, Lo EAG, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Utility and Gaps. *J Clin Med*. 2024 Jan 13;13(2):451. doi: 10.3390/jcm13020451.
 25. Zhou T, Zhang X, Lin W, Lin S. Multitarget Therapy: An Effective and Safe Therapeutic Regimen for Lupus Nephritis. *J Pharm Pharm Sci*. 2019;22(1):365-375. doi: 10.18433/jpps30526.
 26. Terasaki M, Takahashi H, Sato R, et al. Successful Treatment With Multitarget Therapy of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus for Cyclophosphamide-Resistant Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Pauci-Immune Glomerulonephritis Developed Independently of Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2021 Mar 1;27(2):e79-e80. doi: 10.1097/RHU.0000000000001255.
 27. Zhang X, Liu P, Zhang Z. Analysis of the Clinical Effects of the Combination of Mycophenolate Mofetil with Either Tacrolimus or Cyclophosphamide. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Nov 11;75:e1820. doi: 10.6061/clinics/2020/e1820
 28. Watanabe H, Yamanaka R, Sada KE, et al. The efficacy of add-on tacrolimus for minor flare in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Lupus*. 2016 Jan;25(1):54-60. doi: 10.1177/0961203315600538.
 29. Squifflet JP, Backman L, Claesson K, et al. Dose optimization of mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2001 Jul 15;72(1):63-9. doi: 10.1097/00007890-200107150-00014.
 30. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
 31. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec;28(12):3671-3678. doi: 10.1681/ASN.2017030263.
 32. Han SS, Kim DH, Lee SM, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus according to body composition in recipients of kidney transplants. *Kidney Res Clin Pract*. 2012 Sep;31(3):157-62. doi: 10.1016/j.krcp.2012.06.007.
 33. Takeuchi T, Wakasugi N, Hashida T, et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Tacrolimus in Patients With Lupus Nephritis in Japan: 10-Year Analysis of the Real-World TRUST Study. *J Rheumatol*. 2024 Jun 1;51(6):613-621. doi: 10.3899/jrheum.2023-0210.
 34. Takeuchi T, Wakasugi N, Uno S, Maki-no H. Long-term Safety and Effectiveness of Tacrolimus in Patients With Lupus Nephritis: 5-year Interim Postmarketing Surveillance Study in Japan (TRUST). *J Rheumatol*. 2021 Jan 1;48(1):74-81. doi: 10.3899/jrheum.191008.
 35. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):606-15. doi: 10.1007/s10165-009-0218-5. Epub 2009 Aug 18.
 36. Li X, Ren H, Zhang Q, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1467-72. doi: 10.1093/ndt/gfr484.
 37. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):30-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206456
 38. Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. *Lupus*. 2018 Apr;27(4):647-656. doi: 10.1177/0961203317739131.
 39. Kawazoe M, Nanki T. Comparison of efficacy of continuous mycophenolate mofetil with sequential cyclophosphamide and tacrolimus as maintenance therapy for lupus nephritis. *Lupus*. 2024 Apr;33(4):319-327. doi: 10.1177/09612033241228177.
 40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024 Jan;105(1S):S1-S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002.
 41. Бобкова ИН, Буланов НМ, Захарова ЕВ и др. Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней. Нефрология и диализ. 2022;24(4):577-874.
 - [Bobkova IN, Bulanov NM, Zakharova EV, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice guidelines for the treatment of glomerular diseases. *Нефрология и диализ*. 2022;24(4):577-874. (In Russ.)].
 42. Malakasioti G, Iancu D, Tullus K. Calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene mutations: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jun;36(6):1353-1364. doi: 10.1007/s00467-020-04695-0.
 43. Sun S, Zhang X, Guo Q, et al. Effect of tacrolimus with mycophenolate mofetil or cyclophosphamide on the renal response in systemic lupus erythematosus patients. *BMC Rheumatol*. 2024 Dec 18;8(1):68. doi: 10.1186/s41927-024-00439-x.
 44. Sakai R, Kurasawa T, Nishi E, et al. Efficacy and safety of multitarget therapy with cyclophosphamide and tacrolimus for lupus nephritis: a prospective, single-arm, single-centre, open label pilot study in Japan. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):273-282. doi: 10.1177/0961203317719148.
 45. Saad AF, Pacheco LD, Saade GR. Immunosuppressant Medications in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2024 Apr 1;143(4):e94-e106. doi: 10.1097/AOG.0000000000005512.
 46. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol*. 2019 Oct 31;20(1):401. doi: 10.1186/s12882-019-1560-2.
 47. Vasi I, Yildirim D, Karda RC, et al. Calcineurin inhibitors in unplanned pregnancies with active lupus disease: A retrospective observational study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2024 Jul;62(7):326-333. doi: 10.5414/CP204528.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.03.2025/18.05.2025/22.05.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (государственное задание № РК 125020501434-1).

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 research project (State Assignment №РК 125020501434-1).

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.

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

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

Дацина А.В. . <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Плетнёв Е.Т. <https://orcid.org/0009-0005-1269-5799>

Повышение эффективности терапии скелетно-мышечной боли: место комбинации витаминов группы В (описательный обзор)

Каратеев А.Е.

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

Контроль острой и хронической скелетно-мышечной боли (СМБ) — приоритетная задача при ведении пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями. Это прежде всего такие распространенные болезни, как неспецифическая боль в спине (НБС), остеоартрит (ОА) и патология околоуставных мягких тканей, которыми страдает более 1 млрд жителей Земли. Современная терапия далеко не всегда позволяет добиться приемлемых результатов при лечении СМБ: по данным ряда исследований, более 50% пациентов с данной патологией недовольны контролем основных симптомов. Причиной этого является сложный, многофакторный патогенез СМБ, включающий персистирующее воспаление, неадекватную репарацию, дисфункцию ноцицептивной системы, биомеханические нарушения и психоэмоциональные проблемы. Поэтому сегодня основным методом борьбы с болью является мультимодальный подход, основанный на применении препаратов и методов лечения с разным механизмом действия, что обеспечивает синергический обезболивающий эффект. Одним из популярных методов повышения эффективности анальгетиков является использование их в комбинации с витаминами группы В — ВГВ (В₁ — тиамин, В₆ — пиридоксин, В₁₂ — цианокобаламин). ВГВ оказывают многоплановое позитивное действие: нормализуют энергетический баланс нейронов, подавляют периферическую и центральную сенситизацию, обладают противовоспалительными, анаболическими и антиоксидантными свойствами. Комбинация нестероидных противовоспалительных препаратов и ВГВ широко применяется при острой НБС и вошла в современные российские рекомендации по лечению данной патологии. Общность патогенеза СМБ позволяет рассматривать целесообразность использования ВГВ и для контроля болевых ощущений при других скелетно-мышечных заболеваниях, в частности при ОА.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; мультимодальный подход; неспецифическая боль в спине; остеоартрит; витамины группы В.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Повышение эффективности терапии скелетно-мышечной боли: место комбинации витаминов группы В (описательный обзор). Современная ревматология. 2025;19(3):121–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-121-128

Improving the efficacy of musculoskeletal pain therapy: the role of B-group vitamins combination (descriptive review)

Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Controlling acute and chronic musculoskeletal pain (MSP) is a priority in the management of patients with musculoskeletal disorders. This includes widespread conditions such as non-specific back pain (NSBP), osteoarthritis (OA), and periarticular soft tissue disorders, affecting over 1 billion people worldwide. Modern therapy often fails to achieve satisfactory results in managing MSP: according to several studies, more than 50% of patients are dissatisfied with symptom control. This is due to the complex, multifactorial pathogenesis of MSP, involving persistent inflammation, inadequate tissue repair, nociceptive system dysfunction, biomechanical disturbances, and psycho-emotional factors.

Therefore, the mainstay of pain management today is a multimodal approach that utilizes treatments and agents with different mechanisms of action to achieve a synergistic analgesic effect. One widely used strategy to enhance analgesic efficacy is the combination of analgesics with B-group vitamins (B₁ — thiamine, B₆ — pyridoxine, B₁₂ — cyanocobalamin). B-vitamins exert a wide range of beneficial effects: they normalize neuronal energy metabolism, suppress peripheral and central sensitization, and possess anti-inflammatory, anabolic, and antioxidant properties. The combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs with B-vitamins is commonly used in cases of acute NSBP and is included in current Russian treatment guidelines for this condition. The shared pathogenesis of MSP supports the rationale for the use of B-vitamins in managing pain associated with other musculoskeletal disorders, particularly OA.

Keywords: musculoskeletal pain; multimodal approach; non-specific back pain; osteoarthritis; B-group vitamins.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Improving the efficacy of musculoskeletal pain therapy: the role of B-group vitamins combination (descriptive review). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(3):121–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-121-128

Хроническая скелетно-мышечная боль (СМБ) — серьезная медицинская и социальная проблема [1, 2]. Согласно номенклатуре Международной классификации болезней 11-го пересмотра, хроническая СМБ может рассматриваться как самостоятельная нозологическая форма (MG30.02) [3]. Результаты серии популяционных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что хроническая СМБ отмечается примерно у 25% взрослых жителей развитых стран мира; в настоящее время данный синдром — одна из главных причин утраты трудоспособности, снижения качества жизни и социальной активности в современной популяции [1, 2].

Рост распространенности СМБ связан в первую очередь с неуклонным увеличением числа пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями, при которых боль является основным и наиболее характерным клиническим проявлением. Речь идет о таких болезнях, как остеоартрит (ОА), хроническая неспецифическая боль в спине (НБС) и патология околосуставных мягких тканей — ПОМТ (тендинит, энтезит, бурсит и др.). По данным международной программы изучения бремени болезней (Global Burden of Disease Study, GBD 2021), этими заболеваниями страдает более 1,2 млрд человек [4–6]. Вместе с тем за минувшие десятилетия доля пациентов с ОА и НБС в общей структуре заболеваний человека существенно выросла (на 10–15%), что связано как с общим старением популяции, так и с катастрофическим увеличением числа пациентов с метаболическим синдромом [6, 7].

Контроль СМБ рассматривается как основная терапевтическая задача при ведении пациентов с ОА, НБС и ПОМТ. Очевидно, что именно это проявление болезни вызывает наибольшие страдания пациентов; кроме того, с болью тесно связано развитие ряда других тягостных симптомов, сопровождающих патологию скелетно-мышечной системы, — нарушение функциональной способности, повышенная утомляемость, инсомния, общее плохое самочувствие, депрессия и тревога [1, 2].

К сожалению, добиться полного успеха при лечении хронической СМБ непросто. Этот синдром имеет сложный, многофакторный патогенез, включающий такие элементы, как хроническое воспаление, некробиоз высокодифференцированных клеток (хондроцитов, остеоцитов, теноцитов, миоцитов), неадекватную репарацию (развитие фиброза, неоваскуляризации и гетеротопической оссификации), стойкое мышечное напряжение, биомеханические и психоэмоциональные нарушения. Поэтому полноценный контроль СМБ возможен лишь при проведении комплексной мультимодальной терапевтической программы, включающей как фармакологические средства с разным механизмом действия, так и нефармакологические подходы (физиотерапия, различные виды лечебной физкультуры, медицинская реабилитация). При этом каждый из методов лечения должен быть направлен на разные звенья патогенеза СМБ, а совместное использование лекарственных препаратов способно обеспечить их общий синергический эффект [8, 9].

Лечение СМБ: основные проблемы

Задача эффективной терапии СМБ, несмотря на активное изучение этого синдрома и применение широкого спектра лекарственных и немедикаментозных методов, далека от решения. Так, по данным ряда исследований, в которых проводился опрос больших когорт пациентов с ОА, от 26,8 до

50% лиц с этим заболеванием не удовлетворены контролем основных симптомов [10–12]. Анализ траектории ОА, проведенный в 7 исследованиях, показал, что у 85% пациентов в среднесрочной перспективе уровень суставной боли остается постоянным (без существенной положительной динамики), причем у 14,3% боль была умеренной или выраженной, а еще у 7% ее интенсивность при длительном наблюдении нарастала [13]. Ярким примером непростой ситуации с контролем боли при ОА может служить работа испанских исследователей F. Castro-Dominguez и соавт. [14], включавшая 136 556 больных ОА, 26% из которых испытывали умеренную или сильную боль и нуждались в регулярном применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или опиоидных анальгетиков.

При острой и хронической НБС проблема адекватной терапии представляется не менее сложной. Так, в 2025 г. A.G. Cashin и соавт. [15] выполнили метаанализ 301 исследования, посвященного оценке 56 различных методов лечения данной патологии. Согласно проведенным расчетам, при острой НБС был признан эффективным лишь один вид лечения — использование «старых добрых» НПВП, а при хронической НБС — пять методов, среди которых физические упражнения, мануальная терапия, тейпирование, антидепрессанты, агонисты ваниллоидного рецептора (TRPV1). Но при этом размер эффекта был небольшим, а доказательства имели лишь умеренную силу.

Весьма показательные данные о результативности так называемой интервенционной терапии были приведены в недавно опубликованной работе испанских ученых S. Garcia-Hernandez и соавт. [16]. Они оценили эффект эпидуральных инъекций глюкокортикоидов, блокады медиальных ветвей и денервации, блокады дорсальных ганглиев и импульсного радиочастотного воздействия у больных с хронической НБС. Через 4 нед положительный результат, которым считалось снижение выраженности боли >2 баллов по 10-балльной числовой рейтинговой шкале или улучшение на >20% индекса Освестри, был зафиксирован лишь у 85 (26,6%) из 319 пациентов, получавших подобную терапию.

Недавно S.B. Wallwork и соавт. [17] опубликовали метаанализ 47 когортных исследований (n=9224), в которых оценивалась динамика острой, подострой и хронической НБС. Было показано, что в первых двух случаях эффект терапии был относительно хорошим: интенсивность острой НБС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) снизилась в среднем с 56 (95% доверительный интервал, ДИ 49–62) до 26 мм (95% ДИ 21–31) через 6 нед и до 22 мм (95% ДИ 18–26) через 26 нед; подострой НБС — с 63 (95% ДИ 55–71) до 29 мм (95% ДИ 22–37) и 29 мм (95% ДИ 22–36) соответственно. При хронической НБС ситуация была иной: интенсивность боли уменьшилась с 56 (95% ДИ 37–74) лишь до 48 мм (95% ДИ 32–64) через 6 нед и до 43 мм (95% ДИ 29–57) через 26 нед. Анализ траектории хронической НБС, проведенный A. Kongsted и соавт. [18] на основании наблюдения 10 когорт, включавших от 155 до 3529 пациентов, показал, что у 5–42% (в среднем у 20–25%) пациентов при среднесрочном и длительном (до 7 лет) наблюдении отмечается персистирование умеренной/сильной боли.

Общую картину неудовлетворенности пациентов результатами лечения боли хорошо иллюстрирует работа голландских ученых G.E. Bekkering и соавт. [19], которые установили, что до 79% пациентов, испытывающих хроническую неонколо-

гическую боль, считают ее лечение неадекватным. Близкие данные получены при анонимном опросе 1050 российских пациентов, участвовавших в программе КОМПАС: 17,9% из них были полностью, а 63,9% — частично не удовлетворены качеством обезболивания [20].

Почему анальгетическая терапия недостаточна эффективна?

Имеется ряд объективных и субъективных параметров, определяющих недостаточный ответ на анальгетическую терапию (рис. 1). В первую очередь это агрессивное течение заболевания, которое приводит к быстрому формированию структурных изменений. Так, по данным двух длительных наблюдательных исследований ОА — MOST (n=2562) и Osteoarthritis Initiative (n=3760), — за 5 лет у 9,9 и 3,1% пациентов отмечалось прогрессирование ОА коленного сустава с 0—I до III—IV стадии по Kellgren—Lawrence [21]. При этом выделена особая, быстро прогрессирующая форма ОА (Rapidly Progressive Osteoarthritis, RPO), в основном поражающая тазобедренный и плечевой суставы, при которой сужение суставной щели за 12 мес составляет >50% [22]. Соответственно, выраженные структурные изменения суставов при ОА могут определять более интенсивную боль и серьезные проблемы ее эффективного контроля [23]. Например, по данным L.C. Carlesso и соавт. [24] (когортное исследование MOST, n=2322), III—IV стадия ОА по Kellgren—Lawrence ассоциировалась с более выраженной и персистирующей болью (скорректированное отношение шансов, ОШ 3,7; 95% ДИ 3,1–4,6).

Неясно, имеется ли четкая связь между структурными изменениями позвоночника (сужение межпозвоночного пространства, остеофиты и субхондральный склероз позвонков) и большей выраженностью хронической СМБ [25–27]. В ряде когортных исследований, в которых изучался данный вопрос, получены спорные и разнонаправленные результаты. В то же время грубые нарушения структуры позвоночника, в частности листез или выраженный стеноз позвоночного канала, могут определять более интенсивные болевые ощущения [28, 29].

На результат обезболивания также влияет исходная выраженность боли. Это демонстрирует работа G. Taylor-Stokes и соавт. [30], которые оценили результаты лечения с применением НПВП, слабых и сильных опиоидов, миорелаксантов, антидепрессантов и антиконвульсантов у 1860 пациентов с хронической НБС. Так, среди лиц с исходно слабой болью число ответивших на терапию (удовлетворенность по шкале 1–5 на уровне 4 и 5) составило 71%, с исходно умеренной болью — 48%, а с исходно сильной болью — лишь 31%.

Принципиальное значение имеют психоэмоциональные нарушения — депрессия и тревога. Так, F. Angst и соавт. [31] при анализе 6 когортных исследований отметили четкую корреляцию между динамикой боли и депрессией при травматическом поражении шейного отдела позвоночника, ОА, НБС и фибромиалгии. Масштабное когортное исследование S.B. Nap и соавт. (n=7550) [32] также показало взаимосвязь интенсивности боли при ОА с выраженностью депрессии



Рис. 1. Основные причины, определяющие недостаточный контроль СМБ

Fig. 1. Main reasons for insufficient MSP control

(скорректированное ОШ 2,3; $p < 0,001$). В частности, у пациентов с отсутствием или слабой болью выраженная депрессия была выявлена лишь в 0,6% случаев, у лиц с умеренной/сильной болью — в 5,8% ($p < 0,001$).

Оценивая возможности фармакотерапии боли, следует учитывать ее природу и основные элементы патогенеза, прежде всего наличие дисфункции ноцицептивной системы и ее ведущего проявления — центральной сенситизации (ЦС). Патофизиологический феномен ЦС приводит к развитию более интенсивной и более эмоционально окрашенной СМБ и может определять недостаточный ответ на анальгетики и физиотерапию [33–35]. По данным метаанализа 39 исследований, частота ЦС (оцененная с помощью опросника Central Sensitization Inventory, CSI) при ОА коленного сустава составила в среднем 36%, при ОА тазобедренного сустава — 29% [36]. В систематическом обзоре 16 исследований при хронической НБС (n=2347), выполненном I. Schuttert и соавт. [37], ЦС (по данным опросника CSI) имела у 43,2% пациентов.

Проведение адекватной анальгетической терапии существенно ограничивается наличием коморбидной патологии. К сожалению, многочисленные сопутствующие заболевания являются неизбежным спутником старения. Это определяет особую сложность выбора препаратов для контроля боли у лиц старших возрастных групп, составляющих основную часть пациентов с ОА и хронической НБС. Так, по данным метаанализа 42 исследований, проведенного K. Mills и соавт. [38], у пациентов с ОА риск наличия >3 коморбидных заболеваний в 1,9 раза, а кардиоваскулярной патологии и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — в 2,5 раза выше, чем в популяции. В исследовании КОРОНА-2, которое проводилось в России и 8 странах СНГ, оценивалась частота коморбидной патологии у 21 185 пациентов (в основном с ОА и НБС), нуждавшихся в анальгетической терапии. Из этих пациентов 38% страдали артериальной гипертензией, 17,8% — ишемической болезнью сердца, 7,8% перенесли инфаркт миокарда или инсульт, 11,3% имели язвенный анамнез [39]. Очевидно, что системное применение многих анальгетических препаратов (прежде всего, НПВП), у лиц с коморбидной патологией затруднено или вовсе невозможно. В связи с этим весьма показательно мнение экспертов,

которые выделили группу трудных для лечения (difficult-to-treat) пациентов с ОА, к которой отнесли лиц с такими признаками, как наличие >2 хронических коморбидных заболеваний и противопоказания для использования НПВП [40].

Субъективными причинами, снижающими возможности эффективного контроля СМБ, следует считать недостаточное понимание пациентом сущности своего заболевания и избыточные ожидания от назначенной терапии [41]. Так, по данным метаанализа 23 работ, проведенного J.W. Geurts и соавт. [42], имеется серьезное расхождение в ожиданиях пациента и возможностях врача в отношении эффективного контроля боли. Если пациенты считают, что улучшение должно составить 81–93%, то врачи в среднем ориентируются на снижение выраженности симптомов на 44–64%.

Таким образом, в настоящее время результаты анальгетической терапии далеки от совершенства и не позволяют добиться полного успеха у существенной части пациентов, страдающих скелетно-мышечными заболеваниями.

Повышение эффективности анальгетической терапии: витамины группы В

Активное изучение природы и особенностей патогенеза СМБ, выделение различных фенотипов и молекулярно-генетических предикторов ответа на те или иные группы лекарственных средств или немедикаментозных методов, несомненно, должно обеспечить в ближайшей перспективе прорыв в лечении хронической боли. Особое значение имеет создание новых таргетных препаратов, воздействующих на биологические мишени (клеточные рецепторы, ферменты, трансмембранные каналы, цитокины и др.), являющиеся основными звеньями патогенеза СМБ. В последние годы проходили испытания многих перспективных противоболевых препаратов — ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 1 и ИЛ6, фактора роста нервов (ФРН), Wnt-внутриклеточного сигнального пути, ADAMTS5, матричной ППГ₂-синтетазы, TRPV1, VGSCs (Na⁺), P2X3/P2X2 и др. [43–47]. К сожалению, клинические исследования пока не подтвердили приемлемого соотношения эффективности и безопасности новых лекарств, поэтому они не вошли в реальную клиническую практику.

Другим подходом для повышения эффективности обезболивающей терапии является оптимизация использования уже существующих лекарственных средств и немедикаментозных методов. Это направление представляется особенно важным в свете концепции мультимодального подхода к терапии СМБ. В частности, одним из рациональных методов усиления анальгетического потенциала обезболивающих средств является их комбинация с витаминами группы В (ВГВ) [48].

ВГВ — В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин) — являются незаменимыми компонентами пищевого рациона человека. Наш организм не может синтезировать эти нутриенты и нуждается в их постоянном экзогенном поступлении. Для взрослого человека суточная потребность в тиамине составляет 1,1–1,2 мг, пиридоксине — 1,1–1,5 мг, цианокобаламине — 2,4 мкг. ВГВ необходимы для эффективной работы ферментных систем, связанных с энергетическим обменом, синтезом белков, жиров и ДНК. Недостаточное поступление ВГВ с пищей или нарушение их всасывания приводит к угрожающим жизни осложнениям, в частности к поражению нервной системы, трофическим дефектам и анемии [49–51].

Следует отметить, что даже в развитых странах мира дефицит ВГВ до настоящего времени представляется серьезной проблемой. Так, в США низкий уровень цианокобаламина отмечается у 4,5% жителей. Основными причинами дефицита ВГВ являются пожилой возраст, ожирение, заболевания и последствия операций на ЖКТ, алкоголизм, недоедание, диетические пристрастия (в частности, веганство) [49–51].

ВГВ давно и широко используются для лечения СМБ, прежде всего НБС. Механизм действия ВГВ в этой ситуации не до конца понятен. Вероятно, он реализуется за счет существенной роли этих нутриентов в анаболических процессах нервных клеток. Следует напомнить, что афферентация ноцицептивного сигнала — энергозатратный электрохимический процесс, в основе которого лежит трансмембранное перемещение ионов Na⁺ и K⁺ (и соответствующих анионов) на всем протяжении аксона. В области синапса перенос афферентного возбуждения происходит в результате биохимической реакции — выброса нижележащим (возбужденным) аксоном нейротрансмиттера и активации последним соответствующего рецептора на поверхности вышележащего аксона. И генерация электрического сигнала, и трансинаптическое взаимодействие требуют затрат АТФ; еще более существенные траты энергии необходимы для восстановления нормального (невозбужденного) состояния аксона. Восстановление катионного равновесия происходит за счет работы Na⁺/K⁺-АТФ-азы (ионной помпы), а концентрации нейротрансмиттера в синапсе — в результате его обратного захвата специальными переносчиками и/или дополнительного синтеза. Соответственно, если болевые сигналы постоянно повторяются, что происходит при серьезной травме или заболевании, ноцицептивные нейроны рано или поздно окажутся в состоянии «энергетического голода» и «мощности» окислительного фосфорилирования в митохондриях, основным источником которого является цикл Кребса, будет недостаточно для синтеза АТФ, необходимого для восстановления электрохимического баланса клетки [48, 51–53].

Защитная реакция нейрона в этом случае — снижение трансмембранного градиента эндо-/экзогенного Na⁺/K⁺, который играет важную роль в формировании потенциала действия. Это происходит за счет активации потенциал-зависимых (VGSCs) и лиганд-зависимых (например, Trk и P2X) трансмембранных каналов и способствует уменьшению болевого порога. Соответственно, даже относительно небольшое болевое возбуждение периферических ноцицепторов может вызвать афферентный сигнал. Этот путь ведет к развитию одного из наиболее характерных патофизиологических феноменов, определяющих хронизацию боли, — периферической сенситизации и ЦС. При этом накопление в периневральном пространстве продуктов окисления липидов, нейротрансмиттеров и ионов K⁺ и Ca²⁺ вызывает активацию глиального окружения и резидентных макрофагов, которые становятся источником синтеза цитокинов и медиаторов воспаления («асептическое нейрональное воспаление»). Данный процесс является дополнительным источником сенситизации ноцицептивных нейронов [52–56].

Соответственно, экзогенное поступление ВГВ будет способствовать восстановлению энергетического баланса нейрона, что позволит уменьшить избыточную возбудимость клетки. Стабилизация метаболизма аксона будет подавлять активацию потенциал- и лиганд-зависимых нейрональных каналов, что опосредованно снизит пролиферативную и метаболическую

активность глиальных клеток, тем самым уменьшая синтез последними провоспалительных субстанций (ИЛ1 β и ИЛ6, ФРН, простагландин Е₂, субстанция Р и др.), которые стимулируют развитие нейропластических процессов. Кроме того, ВГВ также оказывают комплексное нейропротективное действие, приводя к восстановлению структуры поврежденных нервных волокон, в том числе миелиновой оболочки, что показано в серии работ, посвященных влиянию этого комплекса при различных видах полиневропатии. Стимуляция синтеза ряда нейротрансмиттеров, таких как серотонин и гамма-аминомасляная кислота, обеспечивает эффективную работу нисходящих антиноцицептивных путей и снижает интенсивность боли. Немаловажное значение придается способности ВГВ (особенно в высоких дозах) оказывать антиоксидантный эффект, уменьшая негативное влияние продуктов перекисного окисления, нарастание концентрации которых является следствием ускоренного метаболизма возбужденного аксона [52–56].

Важно указать, что при использовании ВГВ отмечается синергизм действия тиамина, пиридоксина и цианокобаламина, поэтому их общий эффект существенно выше, чем эффект каждого витамина в отдельности. Таким образом, благодаря нейротропным, анаболическим, антиноцицептивным, противовоспалительным и антиоксидантным свойствам ВГВ повышают суммарную эффективность анальгетической терапии [48, 52].

Витамины группы В: оценка эффективности

ВГВ широко используются в клинической практике на протяжении нескольких десятилетий и заняли прочное место в терапии СМБ. Наиболее доказан их эффект при комплексном лечении острой НБС [48, 52]. Подтверждением целесообразности комбинированного применения ВГВ и НПВП является метаанализ 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; $n=1207$), проведенный С.А. Calderon-Ospina и соавт. [57], в которых использовался НПВП диклофенак в дозе 100–150 мг/сут. Было показано, что вероятность хорошего эффекта (снижение боли в спине <2 см по ВАШ, 10 см) была существенно выше на фоне комбинированной терапии (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,28–2,72; $p<0,001$). Комбинированная терапия позволила суммарно на 50% снизить потребность в НПВП, более значимо уменьшить средний уровень интенсивности боли (на 0,4–1,4 см по ВАШ) и на 50% повысить удовлетворенность пациентов лечением.

Примером успешного использования ВГВ при острой НБС является РКИ DOLOR. В этой работе 372 пациента с НБС в течение 5 дней получали дважды в сутки диклофенак 50 мг + тиамин 50 мг + пиридоксин 50 мг + цианокобаламин 1 мг или только диклофенак. Через 7 дней число пациентов с хорошим эффектом (выраженность боли <20 мм по ВАШ, 10 см) в группе комбинированной терапии достигло 82,2%, в контрольной группе — лишь 44,1% ($p<0,001$). Выраженность боли в основной группе снизилась с $48,0\pm 12,0$ до $12,9\pm 10,0$ см, в контрольной — с $52,6\pm 12,0$ до $20,1\pm 12,0$ см [58].

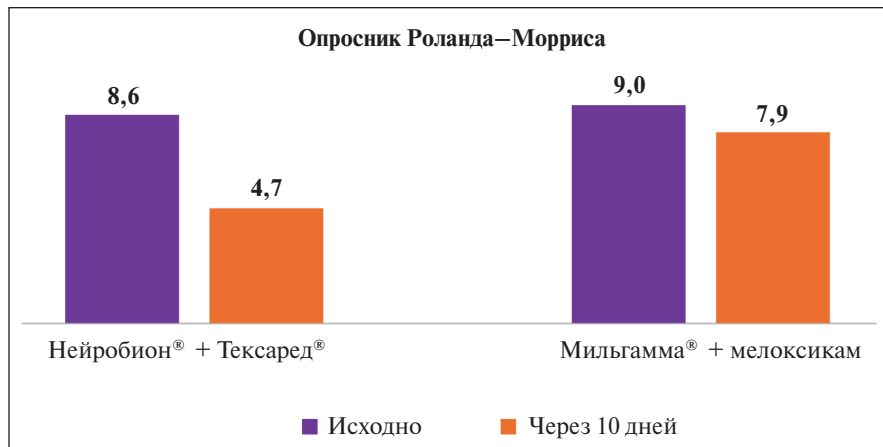


Рис. 2. Сравнение эффективности комбинации ВГВ + НПВП при острой НБС: Нейробион® + Тексаред® vs Мильгамма® + мелоксикам ($n=70$; адаптировано из [68])
Fig. 2. Comparison of the efficacy of B-vitamin + NSAID combinations in acute NSBP: Neurobion® + Texared® vs Milgamma® + meloxicam ($n=70$; adapted from [68])

Позитивные результаты серии отечественных и зарубежных исследований, как и большой практический опыт, позволили российским экспертам внести применение ВГВ в рекомендации по лечению неспецифической СМБ в спине [59].

Однако возможности использования ВГВ не ограничиваются только НБС — ведь развитие СМБ при различной скелетно-мышечной патологии определяется едиными патогенетическими механизмами. Соответственно, способность ВГВ повышать эффективность анальгетической терапии может быть реализована в различных клинических ситуациях. Так, имеются данные об успешном применении ВГВ в комплексной терапии острой посттравматической боли. Н.А. Ponce-Monter и соавт. [60] сравнили эффект комбинации диклофенака (внутримышечное — в/м — введение 75 мг 2 раза в день) + ВГВ и монотерапии диклофенаком у 122 пациентов, перенесших ортопедические вмешательства по поводу переломов нижних конечностей. Уменьшение боли оказалось статистически более значимым в группе комбинированной терапии через 8, 12, 24, 36 и 48 ч наблюдения. Аналогичные результаты получены в недавно опубликованном исследовании Р. Delgado-Garcia и соавт. [61], в котором сопоставлялся эффект комбинации ВГВ + декскетопрофен и монотерапии декскетопрофеном у 170 пациентов с травмой шейного отдела позвоночника. Динамика боли по ВАШ составила $-3,1\pm 1,5$ и $-2,6\pm 1,1$ см соответственно ($p=0,011$).

В последнее время обсуждается целесообразность применения ВГВ для контроля боли при ОА [62–64]. Так, в серии исследований у пациентов с ОА показано преимущество комбинации ВГВ + НПВП по сравнению с монотерапией НПВП. В частности, в работе J. Kaig и соавт. [64] сравнивался эффект комбинации диклофенака 75 мг/сут + комплекс витаминов В и монотерапии диклофенаком 75 мг/сут у 130 пациентов с ОА коленного сустава. Через 4 нед в группе комбинированной терапии снижение боли (по ВАШ, 10 см) было статистически значимо большим (с $7,6\pm 0,83$ до $4,62\pm 1,1$ см), чем в группе контроля (с $7,45\pm 0,81$ до $5,02\pm 0,98$ см; $p=0,049$).

В недавно опубликованном российском исследовании, включавшем 99 пациентов с сочетанием ОА коленного сустава и НБС, продемонстрирован хороший результат применения комбинации НПВП (эторикоксиб 60 мг/сут) с ВГВ [65].

Одним из широко используемых в российской практике препаратов из группы ВГВ является Нейробион® [66, 67]. Он представлен в двух фармакологических формах: раствор для в/м инъекций (тиамина гидрохлорид 100,0 мг, пиридоксина гидрохлорид 100,0 мг и цианокобаламин 1,0 мг для введения 1 раз в сутки) и таблетки для перорального приема (тиамина дисульфид 100,0 мг, пиридоксина гидрохлорид 100,0 мг и цианокобаламин 0,2 мг для приема 3 раза в сутки).

Имеются исследования, показавшие преимущество Нейробиона®. В частности, Е.Р. Баранцевич и соавт. [68] сравнивали комбинацию данного препарата (однократные в/м инъекции в течение 3 дней, затем пероральный прием по 1 таблетке 3 раза в день до 10 дней) с теноксикамом (Тексаред®, 20 мг однократно в/м в течение 3 дней, затем пероральный прием до 10 дней) и комбинацию ВГВ (Мильгамма, 10 ежедневных в/м инъекций) с мелоксикамом (15 мг однократно в/м в течение 3 дней, затем пероральный прием до 10 дней). По динамике опросника Роланда–Морриса было отмечено преимущество первой комбинации (рис. 2).

Интересные данные было получены в когортном наблюдательном исследовании И.З. Гайдуковой и соавт. [69], в течение 2 лет наблюдавших 250 пациентов с хронической НБС. Применение в комплексной терапии Нейробиона® позволило снизить количество пациентов с хронической

болью до 25%, в то время как в группе «обычной» терапии хроническая боль в течение 2 лет сохранялась в 75% случаев.

Заключение

1. Каждый пациент, испытывающий острую или хроническую СМБ, требует индивидуального подхода. У таких больных терапевтический успех напрямую зависит от четкого понимания причины развития данного синдрома, особенностей его патогенеза, анализа факторов (прежде всего, наличие и характер коморбидной патологии), способных влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии.

2. Далеко не всегда приемлемый контроль боли может быть достигнут при использовании какого-либо одного лекарственного средства или метода лечения. Современная концепция терапии боли предполагает мультимодальный подход, применение препаратов с разным механизмом действия, что позволяет добиться синергического анальгетического эффекта.

3. Удачной признана комбинация лекарственных средств для анальгетической терапии, включающая НПВП и высокодозные препараты ВГВ (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин).

4. Комбинация НПВП + ВГВ позволяет повысить суммарный обезболивающий потенциал, снизить дозу и длительность применения НПВП, а следовательно, и риск связанных с ними нежелательных явлений, добиться большей удовлетворенности пациента качеством медицинской помощи.

5. Такой подход может быть реализован при НБС, последствиях травм и ОА крупных суставов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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 treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016; 54(3):247–265. (In Russ.)].
- Rometsch C, Martin A, Junne F, Cosci F. Chronic pain in European adult populations: a systematic review of prevalence and associated clinical features. *Pain*. 2025 Apr 1;166(4):719–731. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003406. Epub 2024 Oct 8.
- Бофанова НС, Масаева РР, Вербицкая ОС и др. Хроническая боль в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. Российский журнал боли. 2021; 19(1):36–39. [Bofanova NS, Masaeva RR, Verbitskaya OS, et al. Chronic pain in the 11th revision of the International Classification of Diseases. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2021;19(1):36–39. (In Russ.)].
- Liang B, Wei Y, Pei H, et al. Burden of Musculoskeletal Disorders – Global and BRICS+ Nations, 1990–2021. *China CDC Wkly*. 2025 Apr 11;7(15):514–522. doi: 10.46234/ccdcw2025.081.
- Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar 11;23(3):23. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1.
- GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Aug 21;5(9):e508–e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2356–2367. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X. Epub 2018 Mar 21.
- 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.
- Sobieszczanska MI. Chronic pain in the elderly: A constant challenge. *Adv Clin Exp Med*. 2025 Feb;34(2):149–151. doi: 10.17219/acem/200647.
- Giaretta S, Magni A, Migliore A, et al. A Review of Current Approaches to Pain Management in Knee Osteoarthritis with a Focus on Italian Clinical Landscape. *J Clin Med*. 2024 Aug 31;13(17):5176. doi: 10.3390/jcm13175176.
- Conaghan PG, Peloso PM, Everett SV, et al. Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb; 54(2):270–7. doi: 10.1093/rheumatology/keu332. Epub 2014 Aug 23.
- Vitaloni M, Botto-van Bemden A, Sciortino R, et al. A patients' view of OA: the Global Osteoarthritis Patient Perception Survey (GOAPPS), a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Nov 7;21(1):727. doi: 10.1186/s12891-020-03741-0.
- Previtali D, Andriolo L, Di Laura Frattura G, et al. Pain Trajectories in Knee Osteoarthritis-A Systematic Review and Best Evidence Synthesis on Pain Predictors. *J Clin Med*. 2020 Sep 1;9(9):2828. doi: 10.3390/jcm9092828.
- Castro-Dominguez F, Vargas-Negrin F, Perez C, et al. Unmet Needs in the Osteoarthritis Chronic Moderate to Severe Pain Management in Spain: A Real World Data Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Sep;8(3):1113–1127. doi: 10.1007/s40744-021-00327-7.
- Cashin AG, Furlong BM, Kamper SJ, et al. Analgesic effects of non-surgical and non-interventions treatments for low back pain: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *BMJ Evid Based Med*. 2025 Mar 18;bmjebm-2024-112974. doi: 10.1136/bmjebm-2024-112974.
- Garcia-Hernandez S, Higuero-Cantoneiro F, de la Gala Garcia F, et al. Predicting Responses to Interventional Pain Management Techniques for Chronic Low Back Pain: A Single-Center Observational Study (PRETi-Back Study). *Pain Physician*. 2024 Nov;27(8):E851–E863.

17. Wallwork SB, Braithwaite FA, O'Keefe M, et al. The clinical course of acute, subacute and persistent low back pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2024 Jan 21; 196(2):E29-E46. doi: 10.1503/cmaj.230542.
18. Kongsted A, Kent P, Axen I, et al. What have we learned from ten years of trajectory research in low back pain? *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 May 21;17:220. doi: 10.1186/s12891-016-1071-2.
19. Bekkering GE, Bala MM, Reid K, et al. Epidemiology of chronic pain and its treatment in The Netherlands. *Neth J Med*. 2011 Mar;69(3):141-53.
20. Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ, Булгакова НА и др. Удовлетворенность обезболивающей терапией пациентов с ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике, по данным исследования КОМПАС (Качество Обезболивания по Мнению Пациентов с Артритом и болью в Спине). Современная ревматология. 2021;15(4):43-49.
- [Pogozheva EYu, Karateev AE, Bulgakova NA, et al. Satisfaction with analgesic therapy in patients with rheumatic diseases in real clinical practice, according to the KOMPAS study (Quality of Pain Relief in the Opinion of Patients with Arthritis and Back Pain). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):43-49. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-43-49
21. Riddle DL, Stratford PW, Perera RA. The incident tibiofemoral osteoarthritis with rapid progression phenotype: development and validation of a prognostic prediction rule. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Dec;24(12):2100-2107. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.021.
22. Flemming DJ, Gustas-French CN. Rapidly Progressive Osteoarthritis: a Review of the Clinical and Radiologic Presentation. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Jul;19(7):42. doi: 10.1007/s11926-017-0665-5.
23. Murphy SL, Lyden AK, Phillips K, et al. Association between pain, radiographic severity, and centrally-mediated symptoms in women with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63(11):1543-9. doi: 10.1002/acr.20583.
24. Carlesso LC, Hawker GA, Torner J, et al; Multicenter Osteoarthritis Study Group. Association of Intermittent and Constant Knee Pain Patterns With Knee Pain Severity and With Radiographic Knee Osteoarthritis Duration and Severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jun;73(6):788-793. doi: 10.1002/acr.24194.
25. Chen L, Perera RS, Radojcic MR, et al. Association of Lumbar Spine Radiographic Changes With Severity of Back Pain-Related Disability Among Middle-aged, Community-Dwelling Women. *JAMA New Open*. 2021 May 3; 4(5):e2110715. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2021.10715.
26. Van den Berg R, Jongbloed LM, Kuchuk NO, et al. The Association Between Self-reported Low Back Pain and Radiographic Lumbar Disc Degeneration of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Oct 1; 42(19):1464-1471. doi: 10.1097/BRS.0000000000002228.
27. de Schepper EI, Damen J, van Meurs JB, et al. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender, and individual radiographic features. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Mar 1;35(5): 531-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181aa5b33.
28. Perera RS, Dissanayake PH, Senarath U, et al. Associations between disc space narrowing, anterior osteophytes and disability in chronic mechanical low back pain: a cross sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 May 15;18(1):193. doi: 10.1186/s12891-017-1562-9.
29. Minetama M, Kawakami M, Teraguchi M, et al. MRI grading of spinal stenosis is not associated with the severity of low back pain in patients with lumbar spinal stenosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Sep 12;23(1):857. doi: 10.1186/s12891-022-05810-y.
30. Taylor-Stokes G, Lobosco S, Pike J, et al. Relationship between patient-reported chronic low back pain severity and medication resources. *Clin Ther*. 2011 Nov;33(11):1739-48. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.026. Epub 2011 Oct 15.
31. Angst F, Benz T, Lehmann S, et al. Extended overview of the longitudinal pain-depression association: A comparison of six cohorts treated for specific chronic pain conditions. *J Affect Disord*. 2020 Aug 1;273: 508-516. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.044. Epub 2020 May 19.
32. Han SB, Lee SH, Ha IH, Kim EJ. Association between severity of depressive symptoms and chronic knee pain in Korean adults aged over 50 years: a cross-sectional study using nationally representative data. *BMJ Open*. 2019 Dec 18;9(12):e032451. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032451.
33. Yüzügüldü SB, Kutlay S, Gök H. The relationship between inadequate response to physical therapy and central sensitization in patients with knee osteoarthritis: A prospective cohort study. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2023 Apr 7;69(3):266-274. doi: 10.5606/tftrd.2023.12020.
34. Dahmani D, Taik FZ, Berrichi I, et al. Impact of central sensitization on pain, disability and psychological distress in patients with knee osteoarthritis and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Nov 10; 24(1):877. doi: 10.1186/s12891-023-07019-z.
35. Neblett R, Hartzell MM, Williams M, et al. Use of the Central Sensitization Inventory (CSI) as a treatment outcome measure for patients with chronic spinal pain disorder in a functional restoration program. *Spine J*. 2017 Dec;17(12):1819-1829. doi: 10.1016/j.spinee.2017.06.008. Epub 2017 Jun 12.
36. Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021; 29(8):1096-1116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021.
37. Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitization in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Dec 17;10(24):5931. doi: 10.3390/jcm10245931.
38. Mills K, Hunt MA, Leigh R, Ferber R. A systematic review and meta-analysis of lower limb neuromuscular alterations associated with knee osteoarthritis during level walking. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2013; 28(7):713-24. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2013.07.008.
39. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600-606.
- [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of the risk of gastrointestinal and cardiovascular complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data from the CORONA-2 epidemiological study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(6): 600-606. (In Russ.)].
40. Arendt Nielsen L, Schepman P, Hygge Blakeman K, et al. Prescription patterns and predictors of unmet pain relief in patients with difficult-to-treat osteoarthritis in the Nordics: analyses from the BISCUITS study. *Scand J Pain*. 2022 Jul 22;23(1):149-160. doi: 10.1515/sjpain-2021-0211.
41. Ferlito R, Blatti C, Lucenti L, et al. Pain Education in the Management of Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2022 Sep 26;7(4):74. doi: 10.3390/jfmk7040074.
42. Geurts JW, Willems PC, Lockwood C, et al. Patient expectations for management of chronic non-cancer pain: A systematic review. *Health Expect*. 2017 Dec;20(6):1201-1217. doi: 10.1111/hex.12527. Epub 2016 Dec 23.
43. Pulskamp TG, Johnson LM, Berlau DJ. Novel non-opioid analgesics in pain management. *Pain Manag*. 2024 Dec;14(12):641-651. doi: 10.1080/17581869.2024.2442292. Epub 2024 Dec 18.
44. Siddiq MAB, Oo WM, Hunter DJ. New therapeutic strategies in osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2024 Dec;91(6):105739. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105739. Epub 2024 Apr 27.
45. Mobasheri A, Rannou F, Ivanavicius S, Conaghan PG. Targeting the TRPV1 pain pathway in osteoarthritis of the knee. *Expert Opin Ther Targets*. 2024 Oct;28(10):843-856. doi: 10.1080/14728222.2024.2416961. Epub 2024 Oct 25.
46. Wang X, Luo H, Peng X, Chen J. Spider and scorpion knottins targeting voltage-gated sodium ion channels in pain signaling. *Biochem Pharmacol*. 2024 Sep;227:116465. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116465. Epub 2024 Aug 3.
47. Huerta MA, Marcos-Frutos D, Nava J, et al. P2X3 and P2X2/3 receptors inhibition produces a consistent analgesic efficacy: A systematic review and meta-analysis of pre-clinical studies. *Eur J Pharmacol*. 2024 Dec 5;984:177052. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.177052. Epub 2024 Oct 10.
48. Зоннова ЕВ, Алексеева ЛИ, Лиля АМ. Хроническая боль и витамины группы В. Современная ревматология. 2025; 19(1):91-97.
- [Zonova EV, Alekseeva LI, Lila AM. Chronic pain and group B vitamins. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):91-97. (In Russ.)].

- doi: 10.14412/1996-7012-2025-1-91-97
49. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, et al. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Aug;1498(1): 9-28. doi: 10.1111/nyas.14536. Epub 2020 Dec 10.
50. Kramarz C, Murphy E, Reilly MM, Ros-sor AM. Nutritional peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Dec 14; 95(1):61-72. doi: 10.1136/jnnp-2022-329849.
51. Liu Y, Gao Y, Liu Y, et al. Prevalence of Functional Cobalamin Deficiency and Relevant Mortality Risk in the General Population: An Unheeded Phenotype Distinct from Cobalamin Deficiency. *J Am Nutr Assoc*. 2025 Mar-Apr;44(3):181-189. doi: 10.1080/27697061.2024.2412594. Epub 2024 Oct 15.
52. 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.
53. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int*. 2021 Jul 13;2021:9968228. doi: 10.1155/2021/9968228.
54. Cuyubamba O, Braga CP, Swift D, et al. The Combination of Neurotropic Vitamins B₁, B₆, and B₁₂ Enhances Neural Cell Maturation and Connectivity Superior to Single B Vitamins. *Cells*. 2025 Mar 22;14(7):477. doi: 10.3390/cells14070477.
55. He DD, Gao Y, Wang S, et al. Systematic Administration of B Vitamins Alleviates Diabetic Pain and Inhibits Associated Expression of P2X3 and TRPV1 in Dorsal Root Ganglion Neurons and Proinflammatory Cytokines in Spinal Cord in Rats. *Pain Res Manag*. 2020 Feb 10;2020:3740162. doi: 10.1155/2020/3740162.
56. Rocha-Gonzalez HI, Teran-Rosales F, Reyes-Garcia G, et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:84-7.
57. 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.
58. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911.
59. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/778_1
60. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernandez AF, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat*. 2012;2012:104782. doi: 10.1155/2012/104782.
61. Delgado-Garcia P, Alcocer-Herrera JB, Urenda-Quezada A, et al. A Randomized Control Trial of Dexametopropfen/Vitamin B (Thiamine, Pyridoxine and Cyanocobalamin) Fixed-Dose Combination in Post-Traumatic Grade I-II Cervical Sprains. *Clin Drug Investig*. 2024 Jun;44(6):413-424. doi: 10.1007/s40261-024-01370-2. Epub 2024 Jun 6.
62. Amani A, Safdari F, Ashtiyani FC, Aali-zadeh A. The effects of B vitamins on pain relief and improving physical function in patients with medial compartment knee osteoarthritis. *Der Pharma Chemica*. 2015;7(12): 275-279.
63. 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. Epub 2015 Apr 6.
64. 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. doi:10.4103/jpp.jpp_32_21
65. 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
66. Путилина МВ, Громова ОА, Червякова ГА и др. Применение высокодозных форм витаминов группы В у коморбидных пациентов. Нервные болезни. 2020;(3):45-51. [Putilina MV, Gromova OA, Chervyakova GA, et al. Application of high-precision forms of B vitamins in comorbid patients. *Nervnye bolezni*. 2020;(3):45-51. (In Russ.)].
67. Максимов ЮН, Хайбуллина ДХ, Девликамова ФИ. Оценка эффективности комплексного препарата витаминов группы В в комбинированной терапии поясничных радикулопатий. Медицинский совет. 2020;(21):42-47. [Maksimov YuN, Khaybullina DKh, Devlika-mova FI. Evaluation of the efficacy of a vitamin B complex supplement in the combination treatment of lumbar radiculopathy. *Meditsinskiy sovet*. 2020;(21):42-47. (In Russ.)].
68. Баранцевич ЕР, Яковлев АА, Гаврилова ЕА и др. Исследование эффективности и безопасности ступенчатой терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и витаминами группы В у пациентов с острой дорсалгией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10):67-71. [Barantsevich ER, Yakovlev AA, Gavrilova EA, et al. Study of the clinical efficacy and safety of the scheme of step therapy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and a complex of B vitamins in patients with low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(10):67-71. (In Russ.)].
69. Гайдукова ИЗ, Бичурина ДМ, Попова ЮР, Ребров АП. Противовоспалительная терапия при хронической боли в спине. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(12):46 51. [Gaydukova IZ, Bichurina DM, Popova YuR, Rebrov AP. Antiinflammatory treatment in patients with chronic back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(12):46 51. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.05.2025/14.06.2025/17.06.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Доктор Реддис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article is sponsored by Dr. Reddy's Laboratories Ltd. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

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

Роль коллагенсодержащих средств в профилактике и лечении остеоартрита. Резолюция совета экспертов

Лила А.М.^{1,2}, Ткачева О.Н.^{3,4}, Поляев Б.А.⁵, Алексеева Л.И.^{1,2}, Таскина Е.А.¹,
Наумов А.В.^{3,4}, Котовская Ю.В.³, Арьков В.В.⁶, Козлов И.Г.^{7,8},
Кукес И.В.⁹, Парастаев С.А.⁵

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Российский геронтологический научно-клинический центр,

⁴факультет дополнительного профессионального образования, ⁵кафедра реабилитации, спортивной медицины и физической культуры ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶ГАУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ⁷кафедра организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

⁸кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва; ⁹Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, Москва

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

³Россия, 129226, Москва, 1-я Леонова ул., 16; ^{4,5}Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6;

⁶Россия, 105120, Москва, Земляной Вал, 53; ⁷Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁸Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ⁹Россия, 109028, Москва, ул. Яузская, 11 корп. 10

Представлены рекомендации экспертов, основанные на объективном анализе результатов доказательных исследований, систематических обзоров и метаанализов, а также собственном клиническом опыте использования новой категории коллагенсодержащих средств для профилактики и лечения остеоартрита.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; коллагенсодержащие средства.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Лила АМ, Ткачева ОН, Поляев БА, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Наумов АВ, Котовская ЮВ, Арьков ВВ, Козлов ИГ, Кукес ИВ, Парастаев СА. Роль коллагенсодержащих средств в профилактике и лечении остеоартрита. Резолюция совета экспертов. Современная ревматология. 2025;19(3):129–136. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-129-136

The role of collagen-containing agents in the prevention and treatment of osteoarthritis: resolution of the expert council

**Lila A.M.^{1,2}, Tkacheva O.N.^{3,4}, Polyayev B.A.⁵, Alexeeva L.I.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Naumov A.V.^{3,4},
Kotovskaya Yu.V.³, Arykov V.V.⁶, Kozlov I.G.^{7,8}, Kukes I.V.⁹, Parastaev S.A.⁵**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Russian Clinical and Research Center of Gerontology, ⁴Faculty of Continuing Professional Education, ⁵Department of Rehabilitation, Sports Medicine, and Physical Culture of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

⁶Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Moscow City Health Department, Moscow; ⁷Department of Organization and Management in the Field of Drug Circulation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁸Department of Clinical Immunology and Allergology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center

of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁹International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Moscow

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia; ³16, 1st Leonova Street, Moscow 129226, Russia; ^{4,5}1, Ostrovitianova Street, Build. 6, Moscow 117513, Russia; ⁶53, Zemlyanoy Val Street, Moscow 105120, Russia; ⁷8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119048, Russia; ⁸1, Samory Mashela Street, Moscow 117198, Russia; ⁹11, Yauzskaya Street, Build. 10, Moscow 109028, Russia

This publication presents expert recommendations based on an objective analysis of results from evidence-based studies, systematic reviews, and meta-analyses, as well as on the authors' own clinical experience in using a new category of collagen-containing agents for the prevention and treatment of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis; treatment; collagen-containing agents.

Contact: Elena Alexandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Lila AM, Tkacheva ON, Polyayev BA, Alexeeva LI, Taskina EA, Naumov AV, Kotovskaya YuV, Arykov VV, Kozlov IG, Kukes IV, Parastaev SA. The role of collagen-containing agents in the prevention and treatment of osteoarthritis: resolution of the expert council. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):129–136. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-129-136

Остеоартрит (ОА) остается сложной проблемой современной клинической практики. Это связано с его значительной распространенностью, особенно в популяции старше 65 лет (62%, по данным исследования ЭВКАЛИПТ [1]), высокой частотой обращения за медицинской помощью в первичное звено здравоохранения (заболевания костно-мышечной системы занимают 2-е место по обращаемости), а также с недостаточной эффективностью стандартных подходов к терапии, в том числе из-за развития нежелательных явлений (НЯ) при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ряда других средств. Более того, исследования последних лет убедительно доказали, что ОА является одной из главных причин потери мобильности и функциональной активности у пациентов старших возрастных групп, что увеличивает коморбидный риск и риск неблагоприятных исходов. Снижение физической активности в старшем возрасте — главное препятствие для достижения долголетия.

Сегодня ОА рассматривается как системное заболевание с высоким риском развития коморбидных состояний, которые могут утяжелять его клинические и структурные проявления. По современным представлениям, ОА — гетерогенное расстройство, которое становится все более распространенным в основном из-за старения популяции и эпидемии ожирения. Считается, что в основе развития ОА лежит асептическое медленно прогрессирующее воспаление. Именно из-за гетерогенности и неоднородности популяции пациентов с ОА сложно создать «универсальный» лечебный алгоритм или рекомендации, позволяющие отразить всю многогранность природы клинических изменений при данной патологии.

Представляем рекомендации экспертов, основанные на объективном анализе результатов доказательных исследований, систематических обзоров и метаанализов, а также собственном клиническом опыте использования новой категории коллагенсодержащих средств для профилактики и лечения ОА.

В настоящее время в Российской Федерации доступны для клинической практики следующие категории коллагенсодержащих средств:

- комбинации неденатурированного (нативного) коллагена (НК) 2-го типа с другими биологически активными добавками (БАД), относящиеся к прочим средствам для лечения заболеваний костно-мышечной системы (например, хондроитина сульфат — ХС, — босвеллиевые кислоты, метилсульфонилметан — МСМ — и др.);
- комбинации пептидов (гидролизованного) коллагена (ПК) с другими БАД, относящиеся к прочим средствам для лечения заболеваний костно-мышечной системы (например, куркумин, босвеллиевые кислоты и др.);
- комбинации ПК с НК 2-го типа и витамином С.

Фармакодинамические эффекты НК и ПК имеют принципиальные различия (табл. 1).

ПК обладают противовоспалительным и антиапоптотическим эффектом в тканях сустава [2], опосредуемым снижением экспрессии генов провоспалительных цитокинов; ди- и трипептиды гидролизата коллагена способны стимулировать синтез α -цепей эндогенного коллагена [3]. Помимо этого, в последнее время обсуждается возможный механизм иммунометаболического и фенотипического перепрограммирования макрофагов пептидами, полученными из коллагена, что обеспечивает более быстрое разрешение воспаления и регенерацию тканей [4]. Экспериментальные исследования указывают на способность ПК снижать скорость резорбтивных процессов в субхондральной кости [5]. Также установлена про- или пребиотическая модуляция состава кишечной микробиоты производными коллагена, что приводит к уменьшению интенсивности процессов асептического медленно прогрессирующего воспаления [4].

Механизм действия НК объясняется феноменом иммунной толерантности. Известно, что под действием факторов риска в процессе повреждения и/или дегенерации тканей суставов происходит высвобождение компонентов собственного коллагена. Т-клетки, под влиянием ряда причин, могут воспринимать данные фрагменты как чужеродный белок и существенно увеличивают синтез антител к собственному коллагену. НК с помощью эпитопов контактирует с антигенпрезентирующими клетками, расположенными в

Таблица 1. Механизм действия коллагенсодержащих средств
Table 1. Mechanisms of action of collagen-containing agents

Механизм действия	НК (нативный) 2-го типа	ПК (гидролизированный коллаген)
Снижение активности Nf-κB	+/- (вторичный эффект)	—
Снижение синтеза антител к собственному коллагену	+	—
Стимуляция синтеза собственного коллагена	—	?
Антиапоптотический эффект	+/- (вторичный эффект)	+
Стимуляция синтеза противовоспалительных медиаторов кишечной микробиотой	—	+
Снижение активности остеокластов	—	+
Влияние на системное воспаление	+	+

Таблица 2. Коллагенсодержащие средства в снижении риска развития симптомов ОА
Table 2. Collagen-containing agents in reducing the risk of osteoarthritis symptom development

Источник	Дизайн исследования	Длительность исследования, количество пациентов	Коллаген	Результат
C. Schön и соавт., 2022 [9], К. Knaub и соавт., 2022 [10]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	4 мес, включено 96 пациентов (48 получали НК 2-го типа и 48 — плацебо)	НК 2-го типа 40 мг/сут	Уменьшение дискомфорта в суставах и увеличение подвижности суставов
J.P. Lugo и соавт., 2013 [11]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	6 мес, включено 55 пациентов (27 принимали НК 2-го типа и 28 — плацебо)	НК 2-го типа 40 мг/сут	Уменьшение дискомфорта в суставах и увеличение подвижности суставов
Y. Shiojima и соавт., 2023 [12]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	3 мес, включено 58 пациентов (30 получали НК 2-го типа и 28 — плацебо)	НК 2-го типа 3,2 мг/сут	Уменьшение боли в КС и поясничном отделе позвоночника, повышение двигательной активности, увеличение подвижности позвоночника и КС
D. Zdzieblik и соавт., 2021 [13]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	3 мес, включено 180 пациентов (98 принимали ПК и 82 — плацебо)	ПК 5 г/сут	Уменьшение боли в КС, индуцированной физической активностью
K.L. Clark и соавт., 2008 [14]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	6 мес, включено 147 пациентов (73 получали коллаген и 74 — плацебо)	Гидролизированный коллаген 10 г/сут	Уменьшение боли в суставах в покое и при физической нагрузке
C. Bongers и соавт., 2020 [15]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	3 мес, включено 167 пациентов	ПК 10 г/сут	Нет отличий от плацебо
S.A. Kviatkovsky и соавт., 2023 [16]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	9 мес, включено 86 пациентов (27 принимали коллаген 20 г/сут, 30 — 10 г/сут и 29 — плацебо)	ПК 10–20 г/сут	Уменьшение боли, улучшение повседневной активности и ментального здоровья только у активных (занятия спортом >180 мин/нед) лиц среднего возраста
C. Schulze и соавт., 2024 [17]	Рандомизированное контролируемое	3 мес, включено 154 пациента	ПК 5 г/сут	Уменьшение боли при подъеме по лестнице и вставании на колени, улучшение качества выполнения приседаний

Примечание. КС — коленный сустав.

лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALTs), что приводит к увеличению синтеза T-reg, способных снизить «алогичную» активность Т-клетки, тем самым вызывая по-

давление синтеза антител к собственному коллагену [6]. По сути, возникает «отключение» аутоиммунного механизма прогрессирования ОА.

Таблица 3. Эффективность различных доз НК 2-го типа при ОА (адаптировано из [7])
 Table 3. Efficacy of various doses of undenatured type II collagen in osteoarthritis (adapted from [7])

Источник	Дизайн исследования	Длительность, мес	Ежедневная доза, мг	Результат
F. Bakilan и соавт., 2016 [18]	Рандомизированное простое слепое контролируемое	3	40	Симптоматическое улучшение по WOMAC
M. Scarpellini и соавт., 2008 [19]	Наблюдательное ретроспективное	12	2	Уменьшение прогрессирования дегенерации хряща
D.C. Crowley и соавт., 2009 [20]	Рандомизированное двойное слепое контролируемое	3	40	Симптоматическое улучшение по WOMAC, уменьшение боли по ВАШ
J.P. Lugo и соавт., 2016 [21]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	6	40	Симптоматическое улучшение по WOMAC
D. Bagchi и соавт., 2002 [22]	Открытое пилотное	1,5	10	Симптоматическое улучшение (уменьшение боли по ВАШ)
A. Mehra и соавт., 2019 [23]	Неинтервенционное проспективное	3	40	Симптоматическое улучшение по WOMAC, уменьшение боли по ВАШ
M.A. Azeem и R. Patil, 2019 [24]	Наблюдательное открытое	4	40	Нет отличий от плацебо
A.P. Costa и соавт., 2020 [25]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	3	40	Симптоматическое улучшение по WOMAC, уменьшение боли по ВАШ
A.V. Jain и соавт., 2020 [26]	Наблюдательное открытое	3	40	Симптоматическое улучшение по WOMAC, уменьшение боли по ВАШ
F. Rui и соавт., 2021 [27]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	3	20	Симптоматическое улучшение

Примечание. WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Представленные фармакодинамические механизмы на молекулярном уровне свидетельствуют о наличии необходимого действия на воспаление в клеточных структурах сустава, поэтому НК и ПК могут рассматриваться как средства с патогенетическим действием при ОА.

В настоящее время отсутствуют научные данные, позволяющие сравнивать эффективность продуктов, содержащих разные типы коллагена.

Использование коллагенсодержащих средств является актуальным новым направлением в стратегии профилактики и лечения ОА. Появление этого направления ставит перед клиницистами ряд вопросов. В связи с этим при выборе и назначении коллагенсодержащих средств для профилактики или лечения ОА эксперты предлагают придерживаться представленных ниже рекомендаций, основанных на оценке имеющихся данных литературы.

Можно ли использовать коллагенсодержащие средства у пациентов, получающих стартовую терапию при симптоматическом ОА и боли в спине

Пациентам, которым проводится терапия при симптоматическом ОА, безусловно, можно назначать коллагенсодержащие средства. Многочисленные публикации, в том числе сетевые метаанализы, наблюдательные исследования, подтверждают эту возможность [7].

Данных о лечении боли в спине коллагенсодержащими средствами недостаточно для определения их места при этой патологии. Имеются единичные работы, в которых изучалось использование инъекционных форм коллагена в терапии острой боли в поясничной области. Так, в сравнительном

исследовании с тримекаином показано значимое уменьшение боли при нагрузке и в покое, улучшение подвижности и качества жизни как в группе тримекаина, так и в группе коллагена, но потребность в сопутствующей терапии парацетамолом была значительно ниже у пациентов, которые использовали коллаген ($p=0,048$) [8].

Можно ли назначать коллагенсодержащие средства при неэффективности других средств, относящихся к группе «прочие НПВП» или «прочие средства для лечения заболеваний костно-мышечной системы» (неомыляемые соединения авокадо и сои, МСМ, гиалуронат натрия и др.)

Прямых исследований с ответом на этот вопрос пока нет. Однако гетерогенность ОА, разнородность популяции пациентов, данные сетевых метаанализов и накопленный опыт позволяют предположить, что использование коллагенсодержащих средств при недостаточной эффективности других молекул указанных средств может оказаться успешным и целесообразным.

Коллагенсодержащие средства – потенциальный инструмент профилактики ОА

К настоящему времени накоплены данные о способности различных коллагенсодержащих средств содействовать снижению риска развития ОА (табл. 2). Многочисленные высококачественные работы, в частности двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, продемонстрировали, что использование коллагена приводит к уменьшению боли при физической нагрузке и улучшению

Таблица 4. Эффективность различных доз ПК (гидролизированный коллаген) при ОА (адаптировано из [7])
Table 4. Efficacy of various doses of hydrolyzed collagen in osteoarthritis (adapted from [7])

Источник	Дизайн исследования	Длительность, мес	Ежедневная доза, г	Результат
P. Benito-Ruiz и соавт., 2009 [28]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	6	10	Симптоматическое улучшение по WOMAC, уменьшение боли по ВАШ
M.L.R. Bernardo и A.C. Azarcon, 2012 [29]	Слепое рандомизированное открытое контролируемое	6	1,2	Симптоматическое улучшение по WOMAC
S. Kumar и соавт., 2015 [30]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	3	10	Симптоматическое улучшение по WOMAC, уменьшение боли по ВАШ
A. Schauss и соавт., 2012 [31]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	70 дней	2	Симптоматическое улучшение по WOMAC, уменьшение боли по ВАШ
Tr̃c и J. Bohmova, 2011 [32]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	3	10	Симптоматическое улучшение по WOMAC, уменьшение боли по ВАШ
B.E. Kilinc и соавт., 2018 [33]	Проспективное обсервационное	1	720/360 мг	Симптоматическое улучшение по WOMAC, уменьшение боли по ВАШ
J. Puigdemivol и соавт., 2019 [34]	Проспективное обсервационное	6	1,5	Симптоматическое улучшение по WOMAC, индексу Лекена, уменьшение боли по ВАШ
J.X. Jiang и соавт., 2014 [35]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	6	8	Симптоматическое улучшение по WOMAC, уменьшение боли по ВАШ

функционального состояния суставов. Однако следует учесть, что в большинстве исследований участвовали пациенты с болью в суставах, обусловленной нагрузкой. В связи с этим возникает вопрос, не было ли у этих пациентов ранней стадии ОА и, следовательно, не демонстрируют ли эти исследования эффективность коллагена именно при раннем ОА? Таким образом, для однозначного ответа на вопрос о профилактическом эффекте коллагена необходимы четкие критерии диагностики ОА на ранних стадиях, после чего можно будет оценить его эффективность в снижении риска развития заболевания.

Рекомендованные дозы коллагена при ОА

Наиболее убедительные научные данные, подтвержденные результатами клинических исследований (табл. 3), показывают, что эффективная доза НК 2-го типа для терапии ОА составляет 40 мг/сут. Хотя в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано наличие симптоматического эффекта при дозе 20 мг, в отдельных работах выявлено положительное влияние в дозах 2 и 10 мг. В связи с этим необходимы дополнительные исследования для оценки потенциальной эффективности более низких доз НК 2-го типа при ОА.

В исследованиях, посвященных применению ПК при ОА, использовались различные дозы — от 360 мг до 10 г (табл. 4). Примечательно, что, несмотря на различия в дозах, во всех этих работах доказан обезболивающий эффект ПК. Тем не менее в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях существенное уменьшение симптомов ОА было подтверждено для ПК в дозе 10 г. Таким образом, рекомендованные дозы коллагена: ПК — не менее 10 г/сут и НК 2-го типа — не менее 20 мг/сут.

Имеет ли значение происхождение коллагена в составе БАД

Это зависит от типа коллагена. Коллаген 1-го типа лишен видоспецифичности, т. е. его структура сходна у человека и

разных видов животных (в том числе рыб), которые наиболее часто используются как источник для получения БАД и субстанций для лекарственных препаратов. Совсем иная ситуация с коллагеном 2-го типа. Этот белок не только видоспецифичен, но и является чужеродным для своей иммунной системы (так называемый забарьерный компонент). При обнаружении собственного коллагена 2-го типа иммунная система активируется, что проявляется в воспалительном и иммунном ответах, лежащих в основе ОА.

Использование НК 2-го типа, независимо от источника происхождения в составе БАД и лекарственных препаратов, направлено на формирование иммунологической толерантности в отношении собственного белка за счет формирования пула специфических T-reg, эффективно снижающих реактивность иммунной системы.

Следует также отметить, что низкомолекулярные ПК не имеют видоспецифичности и структурно не зависят от источника, из которого они получены.

Безопасно ли использовать коллагеносодержащие средства в комплексной терапии пациентов с кардиоваскулярным риском

Использование коллагеносодержащих средств у пациентов с кардиоваскулярным риском и ОА целесообразно. Пока не накоплены данные о влиянии коллагеносодержащих средств на смертность и частоту возникновения кардиоваскулярных событий. Однако следует учесть кратковременность применения данной стратегии в реальной клинической практике.

Убедительные данные о влиянии ПК 2-го типа на интенсивность системного воспаления позволяют предположить и его позитивное воздействие на степень кардиоваскулярного риска, также связанного с интенсивностью системного воспаления. Более того, коллаген, по-видимому, способствует улучшению ремоделирования мышечной ткани и увеличению

мышечной силы, что также может иметь значение для замедления прогрессирования саркопении, и, как следствие, благотворно сказаться на общем риске смерти. Более того, в периодической литературе последних лет широко обсуждается роль T-reg в развитии органных поражений при артериальной гипертензии. Механизм оральной иммунной толерантности, объясняющий действие НК при ОА и связанный с увеличением синтеза T-reg при взаимодействии эпитопов НК с пейеровыми бляшками, вероятно, может улучшить функциональность этих клеток и положительно повлиять на течение артериальной гипертензии. Это находит подтверждение в некоторых клинических исследованиях. Стоит отметить, что интерес к коллагенсодержащим средствам вырос в разных областях медицины и это подтверждено большим числом их исследований при разных соматических, возраст-ассоциированных и социально значимых заболеваниях [36].

Можно ли применять коллагенсодержащие средства у пациентов пожилого и старческого возраста, получающих терапию по поводу ОА

В большинстве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) коллагенсодержащих средств верхний возрастной порог достигал 75 лет, а в ряде работ средний возраст участников составлял 68–70 лет. В этих работах показаны эффективность коллагенсодержащих средств и отсутствие НЯ. Хотя для пациентов самой старшей возрастной группы требуется уточнение информации в ходе анализа подгрупп или в исследовании *de novo*, текущие данные, касающиеся других возрастных групп, свидетельствуют о том, что коллагенсодержащие средства безопасны для людей старшего возраста [37] и могут быть рекомендованы для курсовой терапии при ОА.

Целесообразно ли назначать коллагенсодержащие средства в комплексе с комбинированными препаратами ХС и глюкозамина

В настоящий момент не найдено РКИ или обзоров, позволяющих с уверенностью ответить на этот вопрос. В наблюдательном исследовании было показано, что добавление комбинации НК 2-го типа с ПК к комбинации ХС с глюкозамином и МСМ повышало эффективность лечения, способствуя уменьшению боли и улучшению функции сустава к 8-й неделе терапии по сравнению с комбинацией ХС с глюкозамином и МСМ [38].

Учитывая, что молекулы коллагена, ХС, глюкозамина имеют как разнонаправленные, так и однонаправленные механизмы подавления воспаления, а также положительный опыт применения комбинаций молекул с похожими механизмами действия (ХС и глюкозамин), можно предположить синергическое действие ХС, глюкозамина и коллагена, что может обеспечить дополнительный противовоспалительный эффект и, соответственно, больший клинический результат. К тому же, поскольку фармакокинетика указанных молекул не зависит от CYP2C9 цитохромной системы печени, риск полипрагмазии в данной ситуации отсутствует.

Можно ли использовать коллагенсодержащие средства у пациентов, проходящих реабилитацию при ОА

Коллагенсодержащие средства целесообразно включать в комплекс реабилитации пациентов с ОА. Результаты ряда РКИ демонстрируют эффективность применения НК 2-го

типа и ПК при ОА. Коллагенсодержащие средства оказывают положительное симптом-модифицирующее действие у пациентов с ОА, уменьшая боль и скованность [39].

Можно ли применять коллагенсодержащие средства в период подготовки к эндопротезированию крупных суставов и восстановления после операции

Коллагенсодержащие средства можно назначать на этапе подготовки к эндопротезированию крупных суставов и реабилитации для профилактики посттравматического ОА. При операциях на КС посттравматический ОА развивается в 25–50% случаев [40]. При ОА описан порочный круг метаболических нарушений, которые поддерживают деградацию хряща [41]. Для прерывания данного порочного круга особенно важным является применение НК 2-го типа, который позволяет уменьшить боль, скованность, улучшить функциональный статус [42].

Можно ли использовать коллагенсодержащие средства для профилактики ОА при активных занятиях спортом или любительских физических нагрузках

Применение коллагенсодержащих средств может быть признано рациональным как у лиц, занимающихся физкультурой (фитнес) и массовым/любительским (в том числе студенческим) спортом, так и у профессиональных спортсменов.

В систематическом обзоре М. Kharti и соавт. [43] из 863 предварительно отобранных РКИ лишь 12 было посвящено оценке влияния ПК на композиционный состав тела, синтез белка, в том числе коллагена, а также динамику показателей восстановления после травмы КС и после физической активности у спортсменов-любителей. В целом показано, что коллаген наиболее эффективен в отношении боли в суставах и их функции; определенные положительные сдвиги отмечены и при оценке состава тела, силы и восстановления мышц. Выявлено повышение продукции коллагена, в то время как синтез мышечного белка не изменялся. Кроме того, продемонстрирована эффективность ПК не только при индуцированных нагрузками микроповреждениях мышц (Exercise-induced muscle damage, EIMD, повреждение миофибрилл) и опосредованной ими отсроченной мышечной болезненности (Delayed Onset Muscle Soreness, DOMS), но и при поражении соединительной ткани (коллаген, протеоглики, сухожилия/связки).

Перспективное направление исследований – изучение действия препаратов естественной матрицы ПК (например, BioCell Collagen, BCC) на состояние внутри- и околоуставных структур. Так, Н.Л. Lopez и соавт. [44] отметили влияние 6-недельного курса ВСС на биохимические маркеры повреждения мышечной и соединительной ткани. В ближайшей перспективе рассматривается организация подобных исследований у профессиональных спортсменов.

Международное экспертное сообщество относит добавки, содержащие компоненты коллагена, к средствам, оказывающим косвенное влияние на спортивную результативность за счет возможного повышения переносимости тренировочных нагрузок, облегчения мышечной боли и повышения эффективности мероприятий при спортивных травмах; в согласительном заявлении Международного олимпийского комитета (2018) упоминаются: желатин (суточная доза 5–15 г) или ПК (10 г), модифицированный витамин С. Наиболее веро-

ятные эффекты — повышение выработки коллагена, утолщение хряща, обезболивающее действие [45].

Какая форма перорального коллагенсодержащего средства предпочтительна

Наиболее предпочтительными являются жидкие формы перорального коллагенсодержащего средства (напитки, сиропы, растворы) или порошки для разведения, так как они обеспечивают более высокую биодоступность, быстрое усвоение и более эффективное всасывание в желудочно-кишечном тракте по сравнению с таблетками или капсулами.

- **Более высокая биодоступность** облегчает расщепление коллагена в пищеварительном тракте и способствует лучшему всасыванию [46, 47].
- **Удобство дозирования** — такие формы легче смешиваются с напитками или едой, позволяя гибко регулировать суточное количество принимаемого коллагена [48].
- **Дополнительные компоненты** — в такие формы часто добавляют витамин С или гиалуроновую кислоту, что может усиливать положительное действие коллагена, особенно на кожу и суставы [46, 49].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Наумов АВ, Воробьева НМ, Ховасова НО и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Терапевтический архив. 2021;(12):1485-1493. [Naumov AV, Vorob'eva NM, Khovasova NO, et al. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EUCALYPTUS. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;(12):1485-1493. (In Russ.)].
2. Dar QA, Schott EM, Catheline SE, et al. Daily oral consumption of hydrolyzed type I collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. *PLoS One*. 2017 Apr 6;12(4):e0174705. doi: 10.1371/journal.pone.0174705. eCollection 2017.
3. Holwerda AM, van Loon LJC. The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutr Rev*. 2022 May 9;80(6):1497-1514. doi: 10.1093/nutrit/nuab083.
4. Mobasheri A, Mahmoudian A, Kalvaityte U, et al. A white paper on collagen hydrolyzates and ultrahydrolyzates: potential supplements to support joint health in osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Oct 30;23(11):78. doi: 10.1007/s11926-021-01042-6.
5. Daneault A, Prawitt J, Fabien Soule V, et al. Biological effect of hydrolyzed collagen on bone metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Jun 13;57(9):1922-1937. doi: 10.1080/10408398.2015.1038377.
6. Alexander MR, Harrison DG. Legumain regulates regulatory T cells in hypertension. *Circ Res*. 2024 Jan 5;134(1):30-32. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.324010. Epub 2024 Jan 4.
7. Martinez-Puig D, Costa-Larrion E, Rubio-Rodriguez N, Galvez-Martin P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients*. 2023 Mar 8;15(6):1332. doi: 10.3390/nu15061332.
8. Pavelka K, Jarosova H, Milani L, et al. Efficacy and Tolerability of Injectable Collagen-Containing Products in Comparison to Trimecaine in Patients with Acute Lumbar Spine Pain (Study FUTURE-MD-Back Pain). *Physiol Res*. 2019 Nov 22;68(Suppl 1):S65-S74. doi: 10.33549/physiolres.934326.
9. Schön C, Knaub K, Alt W, et al. UC-II Undenatured Type II Collagen for Knee Joint Flexibility: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Integr Complement Med*. 2022 Jun;28(6):540-548. doi: 10.1089/jicm.2021.0365. Epub 2022 Apr 4.
10. Knaub K, Schön C, Alt W, et al. UC-II® Undenatured Type II Collagen Reduces Knee Joint Discomfort and Improves Mobility in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Clin Trials*. 2022;12:1-8. doi: 10.35248/2167-0870.22.12.492.
11. Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, Molina JP, Pakdaman MN, Shamie AN, Udani JK. Undenatured type II collagen (UC-II) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 Oct 24;10(1):48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48.
12. Shiojima Y, Takahashi M, Takahashi R, et al. Efficacy and Safety of Dietary Undenatured Type II Collagen on Joint and Motor Function in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *J Am Nutr Assoc*. 2023 Mar-Apr;42(3):224-241. doi: 10.1080/07315724.2021.2024466. Epub 2022 Mar 21.
13. Zdzienblik D, Brame J, Oesser S, et al. The Influence of Specific Bioactive Collagen Peptides on Knee Joint Discomfort in Young Physically Active Adults: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2021 Feb 5;13(2):523. doi: 10.3390/nu13020523.
14. Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, et al. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Curr Med Res Opin*. 2008 May;24(5):1485-96. doi: 10.1185/030079908x291967. Epub 2008 Apr 15.
15. Bongers C, Ten Haaf D, Catoire M, et al. Effectiveness of collagen supplementation on pain scores in healthy individuals with self-reported knee pain: a randomized controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020 Jul;45(7):793-800. doi: 10.1139/apnm-2019-0654. Epub 2020 Jan 28.
16. Kviatkovsky SA, Hickner RC, Cabre HE, et al. Collagen peptides supplementation improves function, pain, and physical and mental outcomes in active adults. *J Int Soc Sports Nutr*. 2023 Dec;20(1):2243252. doi: 10.1080/15502783.2023.2243252.
17. Schulze C, Schunck M, Zdzienblik D, Oesser S. Impact of Specific Bioactive Collagen Peptides on Joint Discomforts in the Lower Extremity during Daily Activities: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2024 May 27;21(6):687. doi: 10.3390/ijerph21060687.
18. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, et al. Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Eurasian J Med*. 2016 Jun;48(2):95-101. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.15030.
19. Scarpellini M, Lurati A, Vignati G, et al. Biomarkers, Type II Collagen, Glucosamine and Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis Follow-up: The "Magenta Osteoarthritis Study". *J Orthop Traumatol*. 2008 Jun;9(2):81-7. doi: 10.1007/s10195-008-0007-5. Epub 2008 May 28.
20. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and Efficacy of Undenatured Type II Collagen in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Clinical Trial. *Int J Med Sci*. 2009 Oct 9;6(6):312-21. doi: 10.7150/ijms.6.312.
21. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and Tolerability of an Undenatured Type II Collagen Supplement in Modulating Knee Osteoarthritis Symptoms: A Multicenter Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutr J*. 2016 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8.
22. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of Orally Administered Undenatured Type II Chicken Collagen against Arthritic Inflammatory Pathologies: A Mechanistic Exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3-4):101-10.
23. Mehra A, Anand P, Borate M, et al. A Non-Interventional, Prospective, Multicentric Real Life Indian Study to Assess Safety and Effectiveness of Un-Denatured Type 2 Collagen in Management of Osteoarthritis. *Int J Res Orthop*. 2019;5(2):315-320. doi: 10.18203/issn.2455-4510. IntJResOrthop20190798
24. Azeem MA, Patil R. The Study of Undenatured Type II Collagen in the Knee Osteoarthritis. *Indjst*. 2019;(5):172-175.
25. Costa AP, Cunha Teixeira V, Pereira M, et al. Associated Strengthening Exercises to Undenatured Oral Type II Collagen (UC-II). A Randomized Study in Patients Affected by Knee Osteoarthritis. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2020;10:481-492. doi: 10.32098/mltj.03.2020.18
26. Jain AV, Jain KA, Vijayaraghavan N. AflaB2® and Osteoarthritis: A Multicentric, Observational, Post-Marketing Surveillance Study in Indian Patients Suffering from Knee Osteoarthritis. *Int J Res Orthop*. 2020;7:110. doi: 10.18203/issn.2455-4510. IntJResOrthop20205570
27. Rui F, Jiawei K, Yuntao H, et al. Undenatured type II collagen prevents and treats osteoarthritis and motor function degradation in T2DM patients and db/db mice. *Food Funct*. 2021 May 21;12(10):4373-4391. doi: 10.1039/d0fo03011b. Epub 2021 Apr 23.

28. Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcenales JN, et al. A Randomized Controlled Trial on the Efficacy and Safety of a Food Ingredient, Collagen Hydrolysate, for Improving Joint Comfort. *Int J Food Sci Nutr*. 2009; 60 Suppl 2:99-113. doi: 10.1080/09637480802498820. Epub 2009 Feb 11.
29. Bernardo MLR, Azarcon AC. A Randomized Controlled Trial on the Effects of Oral Collagen Treatment on the Media Knee Joint Space and Functional Outcome among Veterans Memorial Medical Center Patients Diagnosed with Osteoarthritis of the Knee. *Pharm. Proc.* 2012;4:1-8.
30. Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Clinical Study on the Effectiveness of Collagen Peptide on Osteoarthritis: Effect of Collagen Peptide on Arthritis. *J Sci Food Agric.* 2015 Mar 15;95(4):702-7. doi: 10.1002/jsfa.6752. Epub 2014 Jun 24.
31. Schauss A, Steneshjem J, Park J, et al. Effect of the Novel Low Molecular Weight Hydrolyzed Chicken Sternal Cartilage Extract, BioCell Collagen, on Improving Osteoarthritis-Related Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Agric Food Chem.* 2012 Apr 25;60(16):4096-101. doi: 10.1021/jf205295u. Epub 2012 Apr 16.
32. Tr"c T, Bohmova J. Efficacy and Tolerance of Enzymatic Hydrolysed Collagen (EHC) vs. Glucosamine Sulphate (GS) in the Treatment of Knee Osteoarthritis (KOA). *Int Orthop.* 2011 Mar;35(3):341-8. doi: 10.1007/s00264-010-1010-z. Epub 2010 Apr 19.
33. Kilinc BE, Oc Y, Alibakan G, et al. An Observational 1-Month Trial on the Efficacy and Safety of Promerim for Improving Knee Joint. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2018 Feb 11;11:1179544118757496. doi: 10.1177/1179544118757496. eCollection 2018.
34. Puigdelivol J, Comellas Berenger C, Perez Fernandez MB, et al. Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen, Chondroitin Sulfate, and Glucosamine in Pain Reduction and Functional Capacity in Osteoarthritis Patients. *J Diet Suppl.* 2019;16(4):379-389. doi: 10.1080/19390211.2018.1461726. Epub 2018 Apr 27.
35. Jiang JX, Zhou JL, Prawitt J. Collagen Peptides Improve Knee Osteoarthritis in Elderly Women: A 6-Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Agro Food Ind Hi Tech.* 2014;25:19-23.
36. Wang H. A review of the effects of collagen treatment in clinical studies. *Polymers (Basel).* 2021 Nov 9;13(22):3868. doi: 10.3390/polym13223868.
37. Fuggle N, Laslop A, Rizzoli R, et al. Treatment of Osteoporosis and Osteoarthritis in the Oldest Old. *Drugs.* 2025 Mar;85(3):343-360. doi: 10.1007/s40265-024-02138-w. Epub 2025 Feb 19.
38. Наумов АВ, Унковский АВ, Ховасова НО и др. Комбинированная терапия обострений болевого синдрома при остеоартрите нефиксированными комбинациями. *Терапевтический архив.* 2025;97(5):419-426. [Naumov AV, Unkovskiy AV, Khovasova NO, et al. Combination therapy for exacerbations of pain in osteoarthritis with non-fixed combinations. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2025;97(5):419-426. (In Russ.)].
39. Garcia-Coronado JM, Martinez-Olvera L, Elizondo-Omana RE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop.* 2019 Mar;43(3):531-538. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5. Epub 2018 Oct 27.
40. Evers BJ, Van Den Bosch MH, Blom AB, et al. Post-traumatic knee osteoarthritis: the role of inflammation and hemarthrosis on disease progression. *Front Med (Lausanne).* 2022 Aug 22;9:973870. doi: 10.3389/fmed.2022.973870. eCollection 2022.
41. Poole AR, Kobayashi M, Yasuda T, et al. Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002 Nov;61 Suppl 2(Suppl 2):ii78-81. doi: 10.1136/ard.61.suppl_2.ii78.
42. Kumar P, Bansal P, Rajnish RK, et al. Efficacy of undenatured collagen in knee osteoarthritis: review of the literature with limited meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2023 Sep 15;15(9):5545-5555. eCollection 2023.
43. Kharti M, Naughton RJ, Clifford T. The effects of collagen peptide supplementation on body composition, collagen synthesis, and recovery from joint injury and exercise: a systematic review. *Amino Acids.* 2021 Oct;53(10):1493-1506. doi: 10.1007/s00726-021-03072-x. Epub 2021 Sep 7.
44. Lopez HL, Habowski SM, Sandrock JE, et al. Effects of BioCell Collagen® on connective tissue protection and functional recovery from exercise in healthy adults: a pilot study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2014; 11(1):1-2. doi:10.1186/1550-2783-11-S1-P48
45. Maughan RJ. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018 Mar 1; 28(2):101. doi: 10.1123/ijsnem.2018-0026. Epub 2018 Feb 14.
46. Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem.* 1995;64:403-34. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.002155.
47. Shrive NG, O'Connor PJ, Good AE. Effect of low and high molecular weight collagen hydrolysates on collagen catabolism. *J Int Med Res.* 2019;47(6):2332-2343.
48. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011 Jan 1;3(1):a004978. doi: 10.1101/cshperspect.a004978.
49. Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet.* 2004 Jan;20(1):33-43. doi: 10.1016/j.tig.2003.11.004.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.04.2025/04.06.2025/06.06.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании АО «Нижфарм». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании АО «Нижфарм». 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 JSC Nizhpharm. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of JSC Nizhpharm. 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.

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Ткачева О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>
 Поляев Б.А. <https://orcid.org/0000-0002-9648-2336>
 Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
 Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
 Наумов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

Котовская Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>
 Арьков В.В. <https://orcid.org/0000-0003-2109-7510>
 Козлов И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9694-5687>
 Кукес И.В. <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>
 Парастаев С.А. <https://orcid.org/0000-0002-2281-9936>