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 Издается с 2007 г.

2025;19(4)

Журнал включен в реферативную базу SCOPUS

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

Д.А. Сычев, *д.м.н., профессор, академик РАН, Москва*

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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-Петрербург*

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 пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово*

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

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

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

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

П.А. Шестерня, *д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой пропедевтики 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. Тестемицану, 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 содержание 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):1–116

Подписано в печать 15.08.2025
Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

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

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: **http://mrj.ima-press.net;**
в Научной электронной библиотеке: http://www.elibrary.ru

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 SCOPUS abstract database

2025;19(4)

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, 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*

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. Voino-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 Florenece, Florence, Italy*

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

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Гриднева Г.И., Белов Б.С., Буханова Д.В., Аронова Е.С.
Ревматологические маски ВИЧ-инфекции. Часть 1. Поражение опорно-двигательного аппарата 7

Таскина Е.А., Лила А.М., Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Хальметова А.Р.
Остеоартрит суставов кистей: эпидемиология, факторы риска, современная диагностика 13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Абишева С.Т., Лила А.М., Руцкая-Морошан К.С.
Анализ течения иммуновоспалительных ревматических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19): частота обострений и прогностические детерминанты 25

Коротаева Т.В., Притуло О.А., Несмеянова О.Б., Зиганшин О.Р., Русакова Л.Л., Жугрова Е.С., Марусенко И.М., Мироненко О.Н.
Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом у пациентов с активным псориатическим артритом в условиях реальной клинической практики: промежуточные результаты пострегистрационного исследования безопасности BCD-085-NIS-03/SIRIUS 32

Козырева М.В., Добровольская О.В., Демин Н.В., Торопцова Н.В.
Минеральная плотность кости, трабекулярный костный индекс и мочевая кислота у больных ревматоидным артритом 40

Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Глухова С.И., Зоткин Е.Г.
Ревматоидный артрит и гиперурикемия. Последствия сосуществования 46

Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.
Боль в спине у больных ревматоидным артритом (по материалам длительного проспективного наблюдения) 54

Наумов А.В., Унковский А.В., Ховасова Н.О., Фокеев Д.К., Деменок Д.В., Мешков А.Д.
Эволюция терапии остеоартрита: синергизм комбинированного применения диацереина и хондроитина сульфата 60

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Смелянцева Е.А., Слепова О.А., Николаева Н.А., Лишута А.С., Пак Ю.В., Меньшикова И.В., Беленков Ю.Н.
Применение вспомогательных технологий в лечении пациентов с системной склеродермией: серия клинических случаев 66

ОБЗОРЫ

Каратеев А.Е., Филатова Е.С., Полищук Е.Ю., Махмудов Х.Р., Лила А.М.
Ревматоидный артрит и фибромиалгия: негативная синергия 72

Шолкина П.А., Шумилова А.А., Решетняк Т.М.
Варианты течения и индекс повреждения при системной красной волчанке 81

Решетняк Т.М., Воркель Е.Н., Нурбаева К.С., Лила А.М.
Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит: патогенез и клинические проявления 86

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Мазуров В.И., Лила А.М., Тогизбаев Г.А., Мирахмедова Х.Т., Койлубаева Г.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Нургалиева С.М., Набиева Д.А., Наумов А.В., Трофимов Е.А., Божкова С.А., Зырянов С.К., Очкуренко А.А.
Евразийские рекомендации по диагностике и лечению первичного остеоартрита (2025). Ассоциация ревматологов Евразии (League of Eurasian Rheumatologists, LEAR) 96

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Лила А.М., Мазуров В.И., Алексеева Л.И., Амелин А.В., Ахтямов И.Ф., Бадтиева В.А., Бялик Е.И., Драпкина О.М., Екушева Е.В., Загородний Н.В., Загребнева А.И., Зонова Е.В., Искра Д.А., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Клименко А.А., Корнилов Н.Н., Лапшина С.А., Лила В.А., Макаров М.А., Наумов А.В., Оттева Э.Н., Парфенов В.А., Таскина Е.А., Торгашин А.Н., Трофимов Е.А., Шестерня П.А., Филатова Е.С., Якупова С.П.
Оценка целесообразности использования препарата, содержащего комбинацию витаминов B_1 (тиамин), B_6 (пиридоксин) и B_{12} (цианокобаламин), в комплексной терапии боли при остеоартрите. Резолюция совета экспертов 111

C O N T E N T S

LECTURE

Gridneva G.I., Belov B.S., Bukhanova D.V., Aronova E.S.
Rheumatological mimickers of HIV infection. Part 1: involvement of the musculoskeletal system 7

Taskina E.A., Lila A.M., Kashevarova N.G., Alexeeva L.I., Khalmetova A.R.
Osteoarthritis of the hands: epidemiology, risk factors, and modern diagnostics 13

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Abisheva S.T., Lila A.M., Rutskaya-Moroshan K.S.
Analysis of the course of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases after COVID-19: flare frequency and prognostic determinants 25

Korotaeva T.V., Pritulo O.A., Nesmeyanova O.B., Ziganshin O.R., Rusakova L.L., Zhugrova E.S., Marusenko I.M., Mironenko O.N.
Efficacy, safety, and treatment persistence of netakimab in patients with active psoriatic arthritis in real-world clinical practice: interim results of the post-marketing safety study BCD-085-NIS-03/SIRIUS 32

Kozyreva M.V., Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Toroptsova N.V.
Bone mineral density, trabecular bone score, and uric acid in patients with rheumatoid arthritis 40

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Glukhova S.I., Zotkin E.G.
Rheumatoid arthritis and hyperuricemia: consequences of coexistence 46

Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.
Back pain in patients with rheumatoid arthritis (based on long-term prospective observation) 54

Naumov A.V., Unkovsky A.V., Khovasova N.O., Fokeev D.K., Demenok D.V., Meshkov A.D.
Evolution of osteoarthritis therapy: synergy of combined use of diacerein and chondroitin sulfate 60

CLINICAL OBSERVATIONS

Smelyantseva E.A., Slepova O.A., Nikolaeva N.A., Lishuta A.S., Pak Yu.V., Menshikova I.V., Belenkov Yu.N.
Use of adjunctive technologies in the treatment of patients with systemic sclerosis: a case series 66

REVIEWS

Karateev A.E., Filatova E.S., Polishchuk E.Yu., Makhmudov H.R., Lila A.M.
Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a negative synergy 72

Sholkina P.A., Shumilova A.A., Reshetnyak T.M.
Clinical course and damage index in systemic lupus erythematosus 81

Reshetnyak T.M., Vorkel E.N., Nurbayeva K.S., Lila A.M.
Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: pathogenesis and clinical manifestations 86

CLINICAL GUIDELINES

Mazurov V.I., Lila A.M., Togizbaev G.A., Mirakhmedova H.T., Koilubaeva G.M., Alexeeva L.I., Taskina E.A., Nurgalieva S.M., Nabiyeva D.A., Naumov A.V., Trofimov E.A., Bozhkova S.A., Zyryanov S.K., Ochkurenko A.A.
Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis (2025). League of Eurasian Rheumatologists (LEAR) 96

EXPERT ADVICE

Lila A.M., Mazurov V.I., Alexeeva L.I., Amelin A.V., Akhtyamov I.F., Badtieva V.A., Bialik E.I., Drapkina O.M., Ekusheva E.V., Zagorodny N.V., Zagrebneva A.I., Zonova E.V., Iskra D.A., Karateev A.E., Karateev D.E., Klimenko A.A., Kornilov N.N., Lapshina S.A., Lila V.A., Makarov M.A., Naumov A.V., Otteva E.N., Parfenov V.A., Taskina E.A., Torgashin A.N., Trofimov E.A., Shesternya P.A., Filatova E.S., Yakupova S.P.
Assessment of the feasibility of using a preparation containing a combination of B vitamins (B_1 – thiamine, B_6 – pyridoxine, and B_{12} – cyanocobalamin) in the multimodal treatment of pain in osteoarthritis: expert council resolution 111

CC BY 4.0

ЛЕКЦИЯ/LECTURE

Ревматологические маски ВИЧ-инфекции. Часть 1. Поражение опорно-двигательного аппарата

Гриднева Г.И.[1], Белов Б.С.[1], Буханова Д.В.[2], Аронова Е.С.[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[2]АО «Р-ФАРМ», Москва
[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
[2]Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111

В первой части лекции обобщены современные данные, полученные при изучении когорт ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими признаками поражения структур опорно-двигательного аппарата и кожи. Ревматологические маски ВИЧ-инфекции разнообразны и, как показано в ряде работ, выполненных до и после широкого внедрения антиретровирусной терапии, встречаются с различной частотой, что может затруднить знакомство с данной проблемой, особенно для начинающего клинициста. По обобщенным данным литературы, наиболее часто на фоне ВИЧ-инфекции развиваются ревматоидный артрит, реактивный артрит, ВИЧ-ассоциированный атрит и артралгии, спондилоартрит, псориатический артрит. В настоящей статье уделено внимание обнаружению у таких больных остеопороза и остеонекроза. Рассмотрена классификация поражения мышц при ВИЧ-инфекции с акцентом на явления рабдомиолиза различного генеза.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция; дифференциальная диагностика; инфекция; артрит; остеопороз; остеонекроз; рабдомиолиз; синдром иммунной реконституции; псориаз; антиретровирусная терапия.*
Контакты: *Галина Игоревна Гриднева;* ***gigridneva@mail.ru***
Для цитирования: *Гриднева ГИ, Белов БС, Буханова ДВ, Аронова ЕС. Ревматологические маски ВИЧ-инфекции. Часть 1. Поражение опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология. 2025;19(4):7–12. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-7-12*

Rheumatological mimickers of HIV infection. Part 1: involvement of the musculoskeletal system

Gridneva G.I.[1], Belov B.S.[1], Bukhanova D.V.[2], Aronova E.S.[1]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]R-Pharm JSC, Moscow
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]111 Leninsky prospect, Moscow, 119421, Russia

This first part of the lecture summarizes current data obtained from studies of cohorts of HIV-infected patients presenting with clinical signs of musculoskeletal and skin involvement. The rheumatologic manifestations of HIV infection are diverse and, as shown in several studies conducted both before and after the widespread introduction of antiretroviral therapy, occur with varying frequency. This variability can complicate familiarity with the issue, particularly for early-career clinicians. According to the literature, the most observed conditions in the context of HIV infection include rheumatoid arthritis, reactive arthritis, HIV-associated arthritis and arthralgias, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. The present article also discusses the occurrence of osteoporosis and osteonecrosis in these patients. Furthermore, it reviews the classification of muscle involvement in HIV infection, with a focus on cases of rhabdomyolysis of various origins.

Keywords: *HIV infection; differential diagnosis; infection; arthritis; osteoporosis; osteonecrosis; rhabdomyolysis; immune reconstitution syndrome; psoriasis; antiretroviral therapy.*
Contact: *Galina Igorevna Gridneva;* ***gigridneva@mail.ru***
For citation: *Gridneva GI, Belov BS, Bukhanova DV, Aronova ES. Rheumatological mimickers of HIV infection. Part 1: involvement of the musculoskeletal system. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):7–12. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-7-12*

ВИЧ-инфекция – инфекционное антропонозное хроническое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Клиническими проявлениями несостоятельности иммунной системы являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, дистрофические и аутоиммунные процессы, что при отсутствии специфического лечения ведет к гибели больного [1].

После внедрения в широкую практику высокоэффективной антиретровирусной терапии (АРВТ) началась эпоха изучения осложнений этого метода, в том числе ревматических, и закономерно следующего за успешным лечением синдрома иммунной реконституции (СИР). С практической точки зрения расстройства при ВИЧ-инфекции, с которыми

Дифференциальная диагностика ВИЧ-ассоциированного артрита и РеА при ВИЧ-инфекции [7]
Differential diagnosis of HIV-associated arthritis and reactive arthritis in HIV infection [7]

Признак	ВИЧ-ассоциированный артрит	РеА при ВИЧ-инфекции
Число вовлеченных суставов	Чаще олигоартрит, но нередко встречаются моно- и полиартрит	Преимущественно олигоартрит
Характер течения	Абортивное	Хроническое рецидивирующее
Внесуставные проявления	Редко – энтезопатии, кожа и слизистые оболочки не вовлечены	Часто – энтезопатии, вовлечение кожи и слизистых оболочек
Ассоциация с HLA-B27	Отсутствует/редко	Часто (до 70–90%)

наиболее часто сталкиваются ревматологи, условно можно разделить на локальные, включающие поражения костно-суставной системы и кожи, и системные, объединяющие состояния, имитирующие системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), собственно СЗСТ, СИР, синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ) и др.

В первой части лекции будут рассмотрены клинические проявления поражения кожи и опорно-двигательного аппарата (суставов, мышц) при ВИЧ-инфекции.

К концу второго десятилетия XXI в. сформировалась условная клиническая группа суставных синдромов, ассоциированных с ВИЧ, к которой принято относить спондилоартрит (СпА: реактивный артрит – РеА, – псориатический артрит – ПсА – и недифференцированный СпА), ВИЧ-ассоциированный артрит, ревматоидный артрит (РА), артралгии и СДИЛ [2]. Авторы из Испании провели исследование, включавшее более 5000 пациентов с ВИЧ и аутоиммунными заболеваниями, которых стратифицировали на группы в зависимости от начала заболевания. Оказалось, что наиболее распространенными вариантами дебюта были иммунная тромбоцитопения (n=90), кожный псориаз (n=52), аутоиммунные заболевания щитовидной железы (n=36), СпА (n=24) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК; n=21). Пациенты с аутоиммунными заболеваниями были старше, имели более длительный срок с момента установления диагноза ВИЧ, более высокое содержание CD4+ Т-лимфоцитов (p<0,001). По мере увеличения времени с начала наблюдения значительно возросло число случаев СпА, РА, ВЗК и заболеваний щитовидной железы [3].

Практический интерес представляет дифференциальная диагностика «ревматологических» проявлений (РП) у ВИЧ-инфицированных лиц, которой посвящен ряд публикаций [4, 5]. В работе Е.Ю. Пономаревой и соавт. [5] представлено яркое клиническое наблюдение 2 женщин молодого и среднего возраста с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД, у которых первоначально были ошибочно диагностированы ревматические заболевания. В первом случае у пациентки 34 лет до установления диагноза ВИЧ-инфекции подозревалась системная красная волчанка, а ведущим клиническим синдромом послужила нефропатия. Во втором наблюдении у женщины 62 лет проявления развернутой стадии ВИЧ-инфекции первоначально расценивались как СЗСТ, а наибольшее сходство обнаруживалось с синдромом Шегрена.

Патология суставов при ВИЧ-инфекции включает артралгии, оссалгии, ВИЧ-ассоциированный артрит (острый и хронический эрозивный), энтезопатии, клинические проявления спондилита, остеонекроз головок бедренных костей (часто двусторонний) или остеонекроз иной локализации с соответствующей симптоматикой ночной боли и нарушениями функции суставов, инфекционный артрит и РА [6, 7]. В 2020 г. R. Saigal и соавт. [8] опубликовали результаты перекрестного исследования РП у 75 ВИЧ-инфицированных пациентов (54 мужчины и 21 женщина, средний возраст – 33±5 лет), обратившихся к врачу общей практики. Клинический спектр поражений опорно-двигательного аппарата был представлен артралгиями (26,67%), миалгиями (18,67%) и артритом (13,33%). СпА наблюдался у 8% больных (недифференцированный СпА – у 4%, РеА – у 2,67%, ПсА – у 1,67%). ВИЧ-ассоциированный артрит выявлен у 2,67% пациентов, септический артрит, РА, васкулит и СДИЛ – по 1 (1,33%) случаю каждый. У пациентов с РП продолжительность ВИЧ-инфекции, число CD4+ Т-клеток и частота применения АРВТ были значимо ниже, а СОЭ, наоборот, выше, чем у больных без РП (см. таблицу). У 25 из 35 больных с РП (71,4%) была терминальная стадия СПИДа [8].

По данным эпидемиологического исследования, включавшего 56 250 ВИЧ-инфицированных и 116 944 неинфицированных пациентов, РА был диагностирован в 2748 случаях, при этом у 215 пациентов – впервые, в том числе у 21 с ВИЧ-инфекцией. Большинство пациентов с РА (88%) были серопозитивными. Коэффициент заболеваемости РА у ВИЧ-инфицированных по сравнению с больными без инфекции составил 0,29 (95% доверительный интервал, ДИ 0,19–0,48) [9].

До активного применения АРВТ в клинической практике сочетание ВИЧ-инфекции с РА наблюдалось редко, так как патогенез иммуновоспалительных ревматических заболеваний опосредован CD4+ Т-клетками, которые являются мишенью для ВИЧ, что обусловливало снижение риска их развития [10]. Более того, по данным клинических наблюдений, у больных РА после заражения ВИЧ отмечалась явная положительная динамика вплоть до наступления ремиссии. В эпоху АРВТ стала общепризнанной возможность наличия «истинного» РА у больных ВИЧ-инфекцией с частотой 0,1–5% [11]. В ходе мультицентрового когортного исследования, выполненного французскими авторами, у 23 (64%) из 46 больных РА, инфицированных ВИЧ, диагноз РА был впервые установлен на фоне уже текущей ВИЧ-инфекции. Чаще всего РА развивается на ранних стадиях ВИЧ-инфекции при содержании CD4+ >200 клеток/мл и неопределяемой вирусной нагрузке (ВН), в возрастном интервале от 27 до 58 лет, при продолжительности АРВТ от 8 мес до 9 лет [11–14]. При этом подсчет композитных индексов активности РА часто затруднен в связи с повышением СОЭ из-за неспецифической гипергаммаглобулинемии, характерной для ВИЧ-

инфекции [15]. По данным R. du Toit и соавт. [16], повышение уровней IgG ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) выявлено у 47 и 15% ВИЧ-инфицированных лиц соответственно при отсутствии клинической симптоматики РА. На фоне АРВТ уровень РФ и АЦЦП снижался. В исследовании J.P. Telles и соавт. [17] повышение концентрации РФ отмечено у 7 из 69 больных с ВИЧ-инфекцией.

Артралгии наиболее часто наблюдаются при сероконверсии ВИЧ. До широкого применения АРВТ выраженные артралгии отмечались у 34% ВИЧ-инфицированных, в настоящее время их частота составляет 5%. В качестве возможных механизмов развития боли в суставах рассматривают влияние циркулирующих иммунных комплексов и транзиторную костную ишемию. Артралгии чаще всего носят интермиттирующий характер, преимущественно затрагивают коленные, локтевые и плечевые суставы, но артрит при этом развивается редко. Ученые из Тайланда показали эффективность индометацина у этих пациентов, эффективны также ненаркотические анальгетики [18]. Артралгии представляют собой интенсивную, «истощающую» суставную боль, которая может сохраняться до 24 ч и, как правило, купируется самостоятельно [7]. Уровень «катастрофизации» боли и связанное с болью ощущение беспомощности при ВИЧ-инфекции оказались выше, чем при фибромиалгии, раке молочной железы и комплексном регионарном болевым синдроме [18, 19]. ВИЧ-ассоциированный артрит представляет собой неэрозивный олигоартрит, который обычно протекает без сопутствующего поражения слизистых оболочек, кожных покровов и энтезисов. Ассоциации с HLA-B27 или другим известным генетическим маркером при этом заболевании не выявлены. Заболевание носит «самоограничивающийся» характер и продолжается до 6 нед. Наиболее часто вовлекаются коленные суставы (84%), реже – голеностопные (59%), лучезапястные (41%), локтевые (29%), мелкие суставы кистей (25%), плюснефаланговые (23%) суставы. Как правило, рентгенологическая картина неспецифична – от незначительного околосуставного остеопороза до деструкции сустава [20]. При биопсии синовиальной оболочки отмечается неспецифический хронический синовит с инфильтрацией мононуклеарными клетками и плазмоцитами, утолщением сосудистого эндотелия, фиброзом, депозитами иммуноглобулинов и дегенеративными изменениями. В синовиальной жидкости количество лейкоцитов не превышает 2 тыс/мкл, при микробиологическом исследовании рост флоры не выявляется. По данным отдельных исследований, в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке обнаруживаются ВИЧ-ДНК и p24-антиген (капсидный белок ВИЧ), что может указывать на вирусный генез артрита [21].

Проблема РеА, частота которого колеблется, по разным данным, от 0,2 до 11% у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), широко обсуждалась в 2000-х годах. Высказывалось предположение, что его патогенез связан с позитивностью по HLA-B27, являющемуся основным фактором восприимчивости к артритогенным микроорганизмам (в первую очередь к *Cryptosporidium sp.*, *Isospora belli*, *Candida sp.*, *Shigella sp.*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Chlamydia trachomatis* и цитомегаловирусу), а их «агрессивность» особенно значима при выраженной иммуносупрессии [22]. РеА при ВИЧ-инфекции протекает как периферический олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей (коленных, голеностопных), лучезапястных, часто с энтезитом, подошвенным фасциитом и ахиллотендинитом, вовлечением кожи и слизистых оболочек (кератодермия, цирцинарный баланит), дактилитом. Может иметь место псориазиформная сыпь, которая затрудняет дифференциальную диагностику с ПсА. Уретрит встречается с той же частотой, что и в популяции, а увеит и аксиальное поражение позвоночника – реже. В 80–90% случаев при ВИЧ-ассоциированном РеА выявляется HLA-B27. Не исключается замедление прогрессирования заболевания до стадии СПИДа под влиянием HLA-B27. Основные значимые дифференцально-диагностические признаки РеА и ВИЧ-ассоциированного артрита представлены в таблице.

J.C. Santacruz и соавт. [23] описали взрослого пациента с ВИЧ-инфекцией с адекватным вирусологическим контролем и хорошей приверженностью АРВТ, у которого клиническая картина, представленная острым асимметричным олигоартритом с последующей трансформацией в симметричный полиартрит преимущественно верхних конечностей, изначально была расценена как РеА. Результаты исследований на РФ, АЦЦП и HLA-B27 были отрицательными. После 5 нед лечения нестероидными противовоспалительными препаратами, гидроксихлорохином и глюкокортикоидами в средних дозах суставная симптоматика полностью исчезла, что позволило диагностировать «артропатию, ассоциированную с ВИЧ».

Частота развития ПсА при ВИЧ-инфекции колеблется от 0,25 до 5,7% [24–26]. Столь различные результаты напрямую зависят от стадии ВИЧ-инфекции, особенностей выборки больных и др. Так, в крупном исследовании, длившемся 11 лет (до повсеместного внедрения АРВТ), частота ПсА при ВИЧ-инфекции не отличалась от таковой в популяции – 0,07 и 0,05% соответственно [27]. По данным британских исследований, псориаз и ПсА возникали преимущественно на 3-й и 4-й стадиях ВИЧ-инфекции [9]. Тем не менее ПсА встречается на любой стадии ВИЧ-инфекции и даже может быть ее первым проявлением [28–30]. Данные о связи ПсА и АРВТ противоречивы. С одной стороны, частота ПсА снижается под влиянием АРВТ [21], с другой – как псориаз, так и ПсА могут возникать при проведении АРВТ в рамках СИР [31, 32]. ПсА также рассматривается в качестве маркера низкого содержания CD4+ клеток и, соответственно, предиктора тяжелых инфекционных осложнений. По данным одного из исследований, при развитии ПсА среднее содержание CD4+ клеток составляло 160/мм^3 [21]. При ПсА, возникшем на фоне ВИЧ-инфекции, как правило, имеет место симметричный полиартрит с быстрым развитием эрозий, частым поражением коленных, тазобедренных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей. Часты внесуставные проявления (энтезопатия, тендинит), дактилит. Сакроилиит и спондилит встречаются относительно редко [33]. Отдельного внимания заслуживает псориаз кожи, который может манифестировать на любой стадии ВИЧ-инфекции и долгое время быть ее единственным проявлением. Возникновение псориаза *de novo* или его выраженное обострение и торпидность к стандартной терапии заставляют заподозрить ВИЧ-инфекцию [28]. Псориатические высыпания могут располагаться на сгибательных поверхностях конечностей (флексорный псориаз) в отличие от разгибательных при классической форме. Возможно появление толстых сухих чешуек (рупиоидный псориаз) вместо типичных серебристо-белых. Нередко встре-

чаются каплевидный и эритродермический субтипы. У ВИЧ-инфицированных больных описано сочетание нескольких форм псориаза [28–30]. Важно, что кожная Т-клеточная лимфома может быть клинически очень схожа с псориазом и, следовательно, ее необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики поражения кожи у ВИЧ-позитивных пациентов [34]. Другие кожные заболевания при ВИЧ-инфекции имеют яркую, часто атипичную картину и распространяются на большую площадь поверхности кожи, особенно при отсутствии АРВТ.

У части ВИЧ-инфицированных больных выявляется симптомокомплекс недифференцированной спондилоартропатии или СпА – боль в нижней части спины, артрит голеностопных и коленных суставов, а также дактилит, мутилирующий, быстро развивающийся артрит, ахиллотендинит и подошвенный фасциит, при множественном энтезите нередко наблюдается вторичный остеит. При этом увеита и воспалительных изменений осевого скелета по данным объективного обследования, как правило, не бывает. Дебют СпА отмечается в фазе иммунодефицита при низком количестве CD4+ клеток и высокой ВН [35].

Поражение скелетных мышц может возникать на всех стадиях ВИЧ-инфекции и быть первым проявлением заболевания. Мышечное поражение варьируется от бессимптомного повышения уровня мышечных ферментов, миалгий и рабдомиолиза (РМ) до тяжелого полимиозита или пиомиозита. В настоящее время поражение мышц у ВИЧ-инфицированных лиц принято подразделять на: 1) ВИЧ-ассоциированные миопатии и сопутствующие состояния (включая ВИЧ-индуцированный полимиозит, миозит с тельцами включения, немалиновую миопатию, СДИЛ, синдром истощения иммунной системы, васкулитные процессы, миастенические синдромы и хроническую мышечную усталость); 2) мышечные осложнения АРВТ, включая зидовудин, а также токсические митохондриальные миопатии, связанные с другими ингибиторами обратной транскриптазы, имеющими аналоги нуклеозидов; синдром ВИЧ-ассоциированной липодистрофии и синдром восстановления иммунной системы, связанный с высокоактивной АРВТ; 3) оппортунистические инфекции и опухолевые инфильтрации скелетных мышц; 4) РМ [36, 37]. Внедрение АРВТ и увеличение продолжительности жизни ЛЖВ привело к нарастанию распространенности ятрогенных состояний [38]. РМ считается осложнением миопатии и развивается у 25% больных с ВИЧ-обусловленным поражением мышц. Проявлением РМ являются миалгии, слабость, а также потемнение мочи (которое часто отсутствует). Результат лабораторного исследования на миоглобинурию (патогномоничный признак) часто является отрицательным, поэтому при подозрении на РМ во всех случаях рекомендуется проводить анализ на содержание креатинкиназы сыворотки. Важно иметь в виду, что тяжесть РМ при ВИЧ-инфекции варьируется от бессимптомного повышения содержания сывороточных мышечных ферментов до опасного для жизни электролитного дисбаланса и острого повреждения почек, приводящего к острому некрозу канальцев, возможно также развитие дыхательной недостаточности и изменения психического статуса [39]. Высокая ВН ассоциируется с более выраженным распадом мышц, более частым тяжелым острым повреждением почек и повышением потребности в гемодиализе [40, 41].

АРВТ позволила существенно повысить продолжительность жизни ЛЖВ. При этом как сама ВИЧ-инфекция, так и длительное применение АРВТ связаны с ускоренной потерей костной массы, которая, в первую очередь, характеризуется повышенной резорбцией костной ткани [42, 43]. Ключевыми этапами основной потери костной массы являются период активной репликации вируса и начало АРВТ [44]. Во время репликации вирусные белки напрямую воздействуют на клетки костной ткани, в то время как ВИЧ-инфицированные лимфоциты создают прорезорбтивную среду, выделяя RANKL и снижая экспрессию остеопротегерина (ОПГ). Применение АРВТ инициирует следующий этап резорбции костной ткани за счет механизмов восстановления иммунитета и усиления экспрессии RANKL/ОПГ [43, 44]. Кроме того, некоторые антиретровирусные препараты, такие как тенофовира дизопроксила фумарат, могут влиять на минерализацию костной ткани за счет выведения фосфатов почками [45]. В итоге разбалансировки процессов резорбции и образования костной ткани костный возраст увеличивается значительно быстрее и остеопороз развивается примерно на 10 лет раньше, чем у ВИЧ-отрицательных лиц [46, 47]. В настоящее время оптимальное фармакологическое лечение остеопороза у ЛЖВ остается неясным, поскольку у этой когорты пациентов стандартные стратегии оценки и лечения могут быть неприменимы. Клинически доказана эффективность пероральных бисфосфонатов у ЛЖВ, в последнее время растет интерес к бисфосфонатам для внутривенного использования, с большим интервалом между введениями, что может улучшить приверженность лечению [47–49]. Некоторые эксперты рекомендуют назначать пациентам повышенные дозы витамина D, чтобы снизить потерю костной массы [50]. Имеются данные об успешном применении деносумаба, однако до сих пор отсутствуют клинические исследования, подтверждающие его эффективность и безопасность в данной популяции [42, 50]. Остеонекроз, как и другие виды поражения костной ткани (остеопения, остеопороз), широко распространен у ВИЧ-инфицированных пациентов, что обусловлено как воздействием ВИЧ, так и проводимой АРВТ. Наиболее частая локализация асептического некроза – головка бедренной кости, поражение которой (часто бессимптомное) выявляется при магнитно-резонансной томографии у 4% ВИЧ-инфицированных больных. Асептический некроз головки бедра в 40–60% случаев бывает двусторонним и может сочетаться с остеонекротическим поражением иной локализации (головка плечевой кости, мыщелки бедра, ладьевидные и полулунные кости и т. д.). По мере прогрессирования болезни более чем в 50% случаев возникает необходимость в эндопротезировании тазобедренного сустава [51–53].

Таким образом, в современных условиях продолжают накапливаться знания об особенностях поражения опорно-двигательного аппарата и другой ревматической патологии на фоне ВИЧ-инфекции и особенно при ее активном лечении с помощью схем АРВТ. Ключевой особенностью ВИЧ-инфекции является способность модифицировать классическое течение ревматических заболеваний, вследствие чего клиническая картина может быть стертой или, наоборот, избыточно яркой. С учетом довольно высокой распространенности ВИЧ в популяции, частого вовлечения суставов на фоне данной инфекции сохраняются сложности диагностики и выбора тактики лечения этих больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/79_2
2. Adizie T, Moots RJ, Hodkinson B, et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. *BMC Infect Dis.* 2016 Mar 1:16:100. doi: 10.1186/s12879-016-1389-2.
3. Ramos-Ruperto L, Busca C, Diez-Vidal A, et al. Martin-Carbonero L, Delgado-Hierro A, Bernardino JI. Prevalence and Temporal Trends of Autoimmune Diseases in People Living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2023 Mar;39(3):130-135. doi: 10.1089/AID.2022.0090
4. Малышенко ОС, Раскина ТА, Аверкиева ЮВ и др. Суставной синдром у ВИЧ-инфицированного пациента. Современная ревматология. 2020;14(4):161-64. [Malyshenko OS, Raskina TA, Averkieva Yu V, et al. Articular syndrome in an HIV-infected patient. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(4): 161-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-161-164
5. Пономарева ЕЮ, Шульдяков АА, Анащенко АВ, Ребров АП. Клиническая манифестация ВИЧ-инфекции, имитирующая ревматические заболевания. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(4):525-30. [Ponomareva EYu, Shuldyakov AA, Anashchenko AV, Rebrov AP. The clinical manifestation of HIVinfection simulating rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018;56(4):525-30 (In Russ.)].
6. Reveille JD, Williams FM. Infection and musculoskeletal conditions: Rheumatologic complications of HIV infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Dec;20(6):1159-79. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.015
7. Буханова ДВ, Белов БС. Поражение суставов при ВИЧ-инфекции. Медицинский совет. 2018;(9):82-7. [Bukhanova DV, Belov BS. Joint damage in HIV positive patients. *Meditsinskii sovet.* 2018;(9):82-7. (In Russ.)].
8. Saigal R, Chakraborty A, Yadav RN, Goyal LK. Rheumatological Manifestations in HIV-Positive Patients: A Single-Center Study. *Adv Ther.* 2020 Oct;37(10):4336-45. doi: 10.1007/s12325-020-01470-3
9. Lawson E, Walker-Bone K. The changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Br Med Bull.* 2012 Sep;103(1):203-21. doi: 10.1093/bmb/lds022
10. Fox C, Walke-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Apr;29(2): 244-58. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.019
11. Lebrun D, Hentzien M, Cuzin L, et al. Epidemiology of autoimmune and inflammatory diseases in a French nationwide HIV cohort. *AIDS.* 2017 Sep 24;31(15):2159-2166. doi: 10.1097/QAD.0000000000001603
12. Stein CM, Davis P. Arthritis associated with HIV infection in Zimbabwe. *J Rheumatol.* 1996 Mar;23(3):506-11.
13. Azeroual A, Harmouche H, Benjilali L, et al. Rheumatoid arthritis associated to HIV infection. *Eur J Intern Med.* 2008 Oct;19(6): e34-5. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.020
14. Siva C, Brasington RD. Worsening of arthritis with antiretroviral therapy: the coexistence of rheumatoid arthritis and human immunodeficiency virus infection revisited. *J Clin Rheumatol.* 2001 Feb;7(1):42-6. doi: 10.1097/00124743-200102000-00010
15. Ndakotsu MA, Salawu L, Durosinmi MA. Relation between erythrocyte sedimentation rate, clinical and immune status in HIV-infected patients. *Niger J Med.* 2009 Apr-Jun; 18(2):208-10. doi: 10.4314/njm.v18i2.45067
16. du Toit R, Whitelaw D, Taljaard JJ, et al. Lack of specificity of anticyclic citrullinated peptide antibodies in advanced human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):1055-60. doi: 10.3899/jrheum.100713
17. Telles JP, Azevedo Grande M, Jurgensen A, et al. Rheumatic manifestations in brazilian patients with AIDS. *Acta Reumatol Port.* 2014 Apr-Jun;39(2):143-5.
18. Корячкин ВА. Комплексный регионарный болевой синдром. Травматология и ортопедия России. 2014;(3):147-56. [Koryachkin VA. Complex regional pain syndrome. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2014;(3):147-56. (In Russ.)].
19. Sipilä R, Kalso E, Kemp H, et al. Pain catastrophizing levels differentiate between common diseases with pain: HIV, fibromyalgia, complex regional pain syndrome, and breast cancer survivors. *Scand J Pain.* 2024 Nov 5;24(1). doi: 10.1515/sjpain-2024-0049
20. Reveille JD. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. In: Firestein GS, Budd RC, Sherin G, et al, editors. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th edition. Elsevier: Philadelphia; 2017. P. 1929-1942.
21. Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003 Apr;17(2):265-87. doi: 10.1016/s1521-6942(03)00003-2
22. Medina F, Perez-Saleme L. Moreno J. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2006 Dec;20(4):891-912. doi: 10.1016/j.idc.2006.09.002.
23. Santacruz JC, Mantilla MJ, Pulido S, et al. Reactive Arthritis or HIV-Associated Arthropathy: Is It Important to Differentiate Them? *Cureus.* 2024 Sep 20;16(9):e69788. doi: 10.7759/cureus.69788
24. Solinger AM, Hess EV. Rheumatic diseases and AIDS – is the association real? *J Rheumatol.* 1993 Apr;20(4):678-83.
25. Buskila D, Gladman D. Musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002 Sep-Oct;10(5):312-20. doi: 10.5435/00124635-200209000-00003.
26. Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Apr; 29(2):244-58. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.019
27. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Dec;35(3):166-74. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.007
28. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDS.* 2000 May; 14(5):239-46. doi: 10.1089/108729100317696
29. Montazeri A, Kanitakis J, Bazex J. Psoriasis and HIV infection. *Int J Dermatol.* 1996 Jul;35(7):475-9. doi: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb01658.x
30. Bartlett BL, Khambaty M, Mendoza N, et al. Dermatological management of human immunodeficiency virus. *Skin Therapy Lett.* 2007 Oct;12(8):1-3.
31. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, et al. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Aug;31(2 Pt 2):372-5. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70175-x
32. Njobvu P, McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol.* 2000 Jul;27(7): 1699-702.
33. Castillo RL, Racaza GZ, Roa FD. Ostraceous and inverse psoriasis with psoriatic arthritis as the presenting features of advanced HIV infection. *Singapore Med J.* 2014 Apr; 55(4): e60-3. doi: 10.11622/smedj.2014062
34. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features and management. *Lancet Infect Dis.* 2010 Jul;10(7):470-8. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70101-8
35. Kellner H, Füessl HS, Herzer P. Seronegative spondylarthropathies in HIV-infected patients: further evidence of uncommon clinical features. *Rheumatol Int.* 1994;13(5): 211-3. doi: 10.1007/BF00390270
36. White AJ. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. *Sex Transm Infect.* 2001 Jun;77(3): 158-73. doi: 10.1136/sti.77.3.158
37. Емероле КЧ, Покровская АВ, Пилипенко ВИ. Синдром истощения у больных ВИЧ-инфекцией. Терапевтический архив. 2016;88(5):125-129. [Emerole KCh, Pokrovskaya AV, Pilipenko VI. Wasting syndrome in HIV-infected patients. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;88(5):125-129. (In Russ.)].
38. Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle Nerve.* 2005 Sep;32(3):

247-60. doi: 10.1002/mus.20338
39. Gupta A, Thorson P, Penmatsa KR, Gupta P. Rhabdomyolysis: Revisited. *Ulster Med J*. 2021 May;90(2):61-69. Epub 2021 Jul 8.
40. Noe MM, Jain AG, Shahid S, Majeed U. Severe Rhabdomyolysis as an Unusual Presentation of Primary Human Immunodeficiency Virus Infection. *Cureus*. 2018 Jul 24;10(7): e3041. doi: 10.7759/cureus.3041
41. Яковлев АА, Мусатов ВБ, Кострицкая СС. Рабдомиолиз, развившийся у ВИЧ-инфицированного пациента на фоне длительной эффективной антиретровирусной терапии. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2014; (1):208-213.
[Yakovlev AA, Musatov VB, Kostritskaya SS. Rhabdomyolysis developed in an HIV-infected patient on the background of long-term effective antiretroviral therapy. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2014; (1):208-213. (In Russ.)].
42. Ahmed M, Mital D, Abubaker NE, et al. Bone Health in People Living with HIV/AIDS: An Update of Where We Are and Potential Future Strategies. *Microorganisms*. 2023 Mar 19;11(3):789. doi: 10.3390/microorganisms11030789
43. Biver E, Calmy A, Aubry-Rozier B, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2019 May;30(5): 1125-1135. doi: 10.1007/s00198-018-4794-0
44. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. *Calcif Tissue Int*. 2022 May;110(5):624-640. doi: 10.1007/s00223-022-00946-4
45. Baranek B, Wang S, Cheung AM, et al. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther*. 2020;25(1):21-32. doi: 10.3851/IMP3346
46. Negredo E, Bonjoch A, Perez-Alvarez N, et al. Comparison of two different strategies of treatment with zoledronate in HIV-infected patients with low bone mineral density: single dose versus two doses in 2 years. *HIV Med*. 2015 Aug;16(7):441-8. doi: 10.1111/hiv.12260
47. Tang MJ, Alexander A, Hoy JF. Gender and sex considerations in HIV and bone health. *Curr Opin HIV AIDS*. 2023 Mar 1; 18(2):75-80. doi: 10.1097/COH.000000 0000000780
48. Lin W, Li XF, Ren DC, et al. Administration of zoledronic acid alleviates osteoporosis in HIV patients by suppressing osteoclastogenesis via regulating RANKL expression. *Mol Med*. 2021 Feb 26;27(1):19. doi: 10.1186/s10020-021-00276-5
49. Wang JC, Chung SM, Wu PT, et al. Optimizing bone health in people living with HIV: insights from a network meta-analysis of randomized controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2025 Feb 17:81:103103. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103103. eCollection 2025 Mar.
50. Rezamand G, Estevao MD, Morvaridzadeh M, et al. Effects of vitamin D supplementation on bone health and bone-related parameters in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2022 Feb;44(2):e11-25.e8. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.12.012
51. Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS*. 2003 Jan 3;17(1):1-9. doi: 10.1097/01.aids.0000042940.55529.93
52. Morse CG, Mican JM, Jones EC, et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44(5):739-48. doi: 10.1086/511683
53. Mehsen-Cetre N, Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. *Joint Bone Spine*. 2017 Jan;84(1):29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.04.004. Epub 2016 May 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.05.2025/05.07.2025/09.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания РК 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 article was prepared within the framework of the research project, State Assignment №РК 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.

Гриднева Г.И. https://orcid.org/0000-0002-0928-3911
Белов Б.С. https://orcid.org/0000-0001-7091-2054
Буханова Д.В. https://orcid.org/0000-0001-8193-2325
Аронова Е.С. https://orcid.org/0000-0002-1833-5357

CC BY 4.0

ЛЕКЦИЯ/LECTURE

Остеоартрит суставов кистей: эпидемиология, факторы риска, современная диагностика

Таскина Е.А.[1], Лила А.М.[1,2], Кашеварова Н.Г.[1], Алексеева Л.И.[1,2], Хальметова А.Р.[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Остеоартрит (ОА) – распространенное ревматическое заболевание, характеризующееся структурными и функциональными нарушениями, приводящими к значимому снижению работоспособности и качества жизни пациентов. ОА суставов кистей занимает второе место по распространенности, уступая только поражению коленных суставов. В статье рассматриваются современные данные о распространенности и факторах риска ОА суставов кистей, а также новые классификационные критерии EULAR, включающие рентгенологические признаки генерализованного ОА, поражения межфаланговых суставов и ОА основания большого пальца у пациентов с болью, дискомфортом и/или скованностью. Приводятся результаты исследования ИСКРА, продемонстрировавшего эффективность биоактивного концентрата мелких морских рыб у 2776 пациентов с ОА суставов кистей.

Ключевые слова: *остеоартрит суставов кистей; эпидемиология; факторы риска; класификационные критерии; disease-modifying osteoarthritis drug.*
Контакты: *Елена Александровна Таскина;* ***braell@mail.ru***
Для цитирования: *Таскина ЕА, Лила АМ, Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ, Хальметова АР. Остеоартрит суставов кистей: эпидемиология, факторы риска, современная диагностика. Современная ревматология. 2025;19(4):13–24. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-13-24*

Osteoarthritis of the hands: epidemiology, risk factors, and modern diagnostics

Taskina E.A.[1], Lila A.M.[1,2], Kashevarova N.G.[1], Alexeeva L.I.[1,2], Khalmetova A.R.[1]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
[1]34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Osteoarthritis (OA) is a prevalent rheumatic disease characterized by structural and functional joint abnormalities, leading to significant functional and quality of life impairment. Hand OA ranks second in prevalence after knee OA. This article reviews current data on the epidemiology and risk factors of hand OA, and highlights the new EULAR classification criteria, which incorporate radiographic features of generalized OA, involvement of interphalangeal joints, and OA of the first carpometacarpal joint in patients with pain, discomfort, and/or stiffness. The article also presents findings from the ISKRA study, which demonstrated the efficacy of a bioactive small marine fish concentrate in 2,776 patients with hand OA.

Keywords: *hand osteoarthritis; epidemiology; risk factors; classification criteria; disease-modifying osteoarthritis drug*
Contact: *Elena Alexandrovna Taskina;* ***braell@mail.ru***
For citation: *Taskina EA, Lila AM, Kashevarova NG, Alexeeva LI, Khalmetova AR. Osteoarthritis of the hands: epidemiology, risk factors, and modern diagnostics. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):13–24. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-13-24*

Эпидемиология

Глобальное бремя болезней (Global Burden of Disease, GBD) – самое масштабное и авторитетное эпидемиологическое исследование в мире, в котором представлена всесторонняя оценка заболеваемости, распространенности и факторов риска для широкого спектра заболеваний и травм. Последние результаты проекта GBD, опубликованные в мае 2025 г., свидетельствуют о том, что в 2021 г. ОА затронул уже 7,7% мирового населения, или 607 млн человек (95% доверительный интервал, ДИ 538–671). Полученные данные показывают неуклонный рост распространенности ОА, отчасти из-за социально-демографических изменений, с увеличением числа пожилых людей и лиц с ожирением и метаболическими нарушениями [1].

К 2050 г. прогнозируется дальнейшее значительное увеличение случаев ОА любой локализации, в том числе почти 50% рост распространенности ОА суставов кистей [2, 3]. Согласно данным обширного обзора, ежегодная заболеваемость рентгенологически подтвержденным ОА этой локализации колеблется от 0,2 до 4,7%, а симптоматическим – от 0,1 до 1,1%, независимо от возраста, пола и региона проживания [4], и признано, что она выше у представителей европеоидной расы, женщин и пожилых пациентов [5].

На сегодняшний день отмечается существенный разброс в показателях распространенности ОА суставов кистей,

Таблица 1. Распространенность рентгенологического ОА суставов кистей (адаптировано из [6])
Table 1. Prevalence of radiographic hand OA (adapted from [6])

Авторы	Когорта	Страна	Суставы	Возраст, годы	ИМТ, кг/м², M±SD	Распространенность, %
Y. Zhang и соавт., 2003 [11]	The Beijing OA Study, 2525 пациентов обоего пола	Китай	ДМФС, ПМФС, ПЯФС, ЗПС, МФС	≥60	Женщины –26±4, мужчины – 25,3±3,4	Женщины – 47,0, мужчины – 44,5
L. Kalichman и E. Kobyliansky, 2009 [12]	Чувашская республика, 444 мужчины и 384 женщины	Россия	ДМФС, ПМФС, ПЯФС, МФС	≥65	Женщины – 24,7±4,3, мужчины – 23,1±2,97	Женщины – 52,5, мужчины – 42,6
L. Kalichman и соавт., 2010 [13]	Чувашская республика, 821 мужчина и 1076 женщин	Россия	ДМФС, ПМФС, ПЯФС, МФС	18–90	Женщины – 27,0±5,2, мужчины – 24,2±3,3	Женщины – 54,4, мужчины – 58,1
I.K. Haugen и соавт., 2011 [14]	Фрамингем, 1001мужчина и 1300 женщин	США	Нет данных	58,9±9,9	Нет данных	Женщины – 44,2, мужчины – 37,7
A.E. Nelson и соавт., 2011 [15]	Johnston County, 2083 пациента обоего пола	США	ДМФС, ПМФС, ПЯФС, ЗПС, МФС	65,1±10,9	31,3±7,1	28,8
N. Toba и соавт., 2006 [16]	Hizen-Oshima Study, 551 женщина	Япония	1-е–3-и: ДМФС, ПМФС, ПЯФС, ЗПС, МФС	≥40	Нет данных	ДМФС – 60,1
H.J. Cho и соавт., 2015 [17]	KLoSHA, 696 пациентов обоего пола	Южная Корея	ДМФС, ПМФС, ПЯФС, ЗПС, МФС	65–91, средний – 72	24±3	60
R. Kodama и соавт., 2016 [8]	ROAD – Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability, 1535 пациентов обоего пола	Япония	ДМФС, ПМФС, ПЯФС, ЗПС, МФС	Женщины – 65,3±12,6, мужчины – 66,3±13,7	Женщины – 22,7±3,6, мужчины – 23,6±3,5	Женщины – 92,3, мужчины – 89,9
I.K. Haugen и соавт., 2017 [18]	OAI, 1232 пациента обоего пола	США	ДМФС, ПМФС, ПЯФС, ЗПС, МФС	45–79, средний – 58,4±8,9	26,8±4,5	56,6
W.Y. Kwok и соавт., 2011 [19]	Роттердам, 3430 пациентов обоего пола	Нидерланды	Нет данных	Нет данных	Нет данных	56
P.T. Paradowski и соавт., 2010 [20]	Lund University Hospital, 118 пациентов обоего пола	Швеция	ДМФС, ПМФС, ПЯФС, ЗПС, МФС	32–75, средний – 52	26,1±3,8	36
M. Sowers и соавт., 2000 [7]	Исследование здоровья женщин в США (SWAN) и Мичиганское исследование здоровья костей (MBHS), 831 женщина	США	Доминантная рука ДМФС, ПМФС, ПЯФС, ЗПС, МФС	≥40, медиана – 44	Медиана – 28,4	20,6
S.I. Macias-Hernandez и соавт., 2020 [21]	Мехико, 204 пациента обоего пола	Мексика	Нет данных	>40, средний – 57,4±10,9	27,89±4,44	25
S. Dahaghin и соавт., 2005 [22]	Роттердам, 3906 пациентов обоего пола	Нидерланды	ДМФС, ПМФС, ПЯФС, ЗПС, МФС, ТЛС	≥55, средний – 66,6±7,3	Нет данных	Общая – 61,7, женщины – 67,0, мужчины – 54,8

Примечание. ДМФС – дистальный межфаланговый сустав; ПМФС – проксимальный межфаланговый сустав; ПЯФС – пястно-фаланговый сустав; ЗПС – запястно-пястный сустав; МФС – межфаланговый сустав; ТЛС – трапециевидно-ладьевидный сустав; ИМТ – индекс массы тела.

обусловленный различиями в возрасте и регионах проживания исследуемой группы [6], а также в критериях диагностики – рентгенологические или симптоматические (табл. 1 и 2). В частности, распространенность рентгенологического ОА суставов кистей выше, чем симптоматического, и составляет от 21% в молодой когорте США (средний возраст – 44 года) [7] до 92% в пожилой популяции Японии (средний возраст ~66 лет) (см. табл. 1) [8]. Симптоматический ОА кисти выявляется значительно реже: в греческой выборке – лишь в 2% случаев (возраст – 19–99 лет) [9], а в американской – до 26% среди женщин (возраст 71–100 лет) [10].

Меньшая вариабельность распространенности отмечается при эрозивном ОА (ЭОА), возможно, это связано с ограниченным числом исследований при этой форме заболевания. В роттердамской когорте пациентов старше 55 лет (n=3430) рентгенологический ОА диагностирован в 56% случаев, симптоматический – в 11%, а ЭОА – в 2,8%. Причем последний вариант заболевания выявлялся у 5,0% лиц с рентгенологическим ОА и у 10,2% с симптоматическим [19]. Аналогичные показатели получены при изучении популяционных когорт из Англии (средний возраст – 64,8±8,3 года): ЭОА встречался в 2,4% наблюдений в обшей популяции и в 7,4% при симптоматическом ОА [28]. F. Cavasin и соавт. [29] также подтвердили, что ЭОА определяется у 7% лиц с симптоматическим ОА суставов кистей (n=200, средний возраст – 54 года, диапазон – 40–74 года). Распространенность ЭОА во Фрамингемском исследовании (n=2212, 58,9±9,9 года) составила 9,9% у женщин и 3,3% у мужчин, а симптоматического ОА – 15,9 и 8,2% соответственно [14]. По данным J. Ye и соавт. [30], у 3906 обследованных распространенность ЭОА и неэрозивного ОА достигала 4,02 и 26,50% соответственно. ЭОА преимущественно выявлялся в ДМФС (0,77–2,1%) и не был обнаружен в ПЯФС (рис. 1), неэрозивная (узелковая) форма заболевания чаще всего поражала МФС большого пальца (10%), несколько реже – ДМФС (3,84–5,38%), на третьем месте находились – ПМФС и 1-й ЗПС и в небольшом числе случаев вовлекались ПЯФС (рис. 2). Авторы делают вывод, что обе формы заболевания значительно различаются и, возможно, имеют несхожие патофизиологические механизмы развития, что требует разных подходов к лечению.

В недавно выполненной в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) работе было продемонстрировано, что по данным рентгенографии ЭОА выявляется в 36% случаев при симптоматическом ОА (n=64). Эрозии чаще всего определялись в ДМФС, несколько реже – в ТЛС, ПМФС, 1-м ЗПС, 2–5-м ЗПС и в ряде случаев – в ПЯФС [31]. Столь высокая частота выявления ЭОА отмечена и в работе J. Sellam и соавт. [32], обнаруживших эту форму заболевания у 45,8% из 426 пациентов с симптоматическим ОА. Возможно, такие цифры частично связаны с применением шкалы Verbruggen–Veys, в которой наличие одной эрозии служит основанием для диагностики ЭОА. В исследовании же, проведенном в НИИР им. В.А. Насоновой, вероятнее всего, преобладали пациенты с более тяжелыми формами заболевания, обращающиеся за специализированной помощью.

Факторы риска

Многочисленные исследования свидетельствуют о значимой роли как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов риска в развитии ОА суставов кистей, что способ-

Таблица 2. Распространенность симптоматического ОА суставов кистей (адаптировано из [6])
Table 2. Prevalence of symptomatic hand OA (adapted from [6])

Авторы	Когорта	Страна	Диагностика	Возраст, годы	ИМТ, кг/м², M±SD	Распространенность, %
A. Mannoni и соавт., 2003 [23]	Дикомано, 697 пациентов обоего пола	Италия	Критерии ACR	>65, средний – 74,1±6,8	Нет данных	14,9
H. Yesil и соавт., 2013 [24]	Район Адалет, 522 пациента обоего пола	Турция	Критерии ACR	≥40, средний – 53,9±8,5	Средний – 29,6±4,6, женщины – 30±4,5, мужчины – 28,2±4,3	2,8
L. Carmona и соавт., 2001 [25]	EPISER, 2998 пациентов обоего пола	Испания	Критерии ACR	≥40	Нет данных	Общая – 6,2, женщины – 9,5, мужчины – 2,3
A.A. Andrianakos и соавт., 2006 [9]	ESORDIG, 8740 пациентов обоего пола	Греция	Критерии ACR	19–99, средний – 46,95±17,74	Нет данных	2
C.F. Dillon и соавт., 2007 [26]	NHANES III, 2498 пациентов обоего пола	США	Критерии ACR	≥60	Нет данных	8
R. Hirsch и соавт., 2000 [27]	WHAS, 1002 женщины	США	Критерии ACR	≥65	Нет данных	23
S.I. Macías-Hernández и соавт., 2020 [21]	Мехико, 204 пациента обоего пола	Мексика	Критерии ACR	>40, средний – 57,4±10,9	27,89±4,44	17,6

Примечание. ACR (American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов.

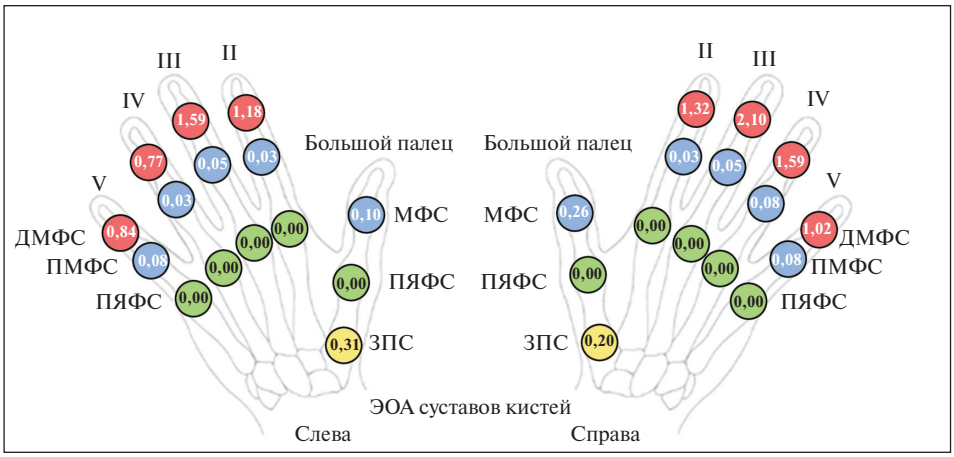


Рис. 1. *Частота поражения различных суставов при ЭОА кистей. Здесь и на рис. 2: красный цвет соответствует максимальной частоте поражения, оранжевый, синий и зеленый – последовательно убывающим значениям[1] (адаптировано из [30])*
Fig. 1. *Frequency of joint involvement in erosive hand OA (EOA). Here and in Figure 2: red indicates the highest frequency of involvement; orange, blue, and green indicate progressively lower frequencies (adapted from [30])*

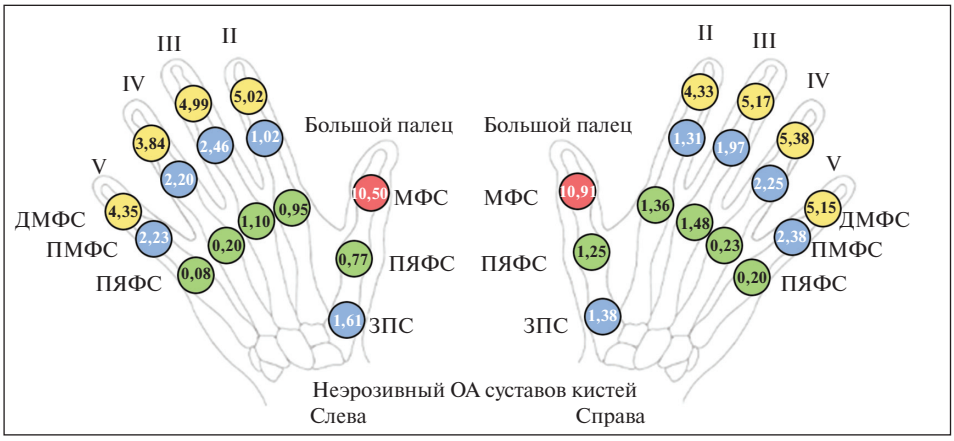


Рис. 2. *Неэрозивный ОА суставов кистей (адаптировано из [30])*
Fig, 2. *Non-erosive hand OA (adapted from [30])*

ствует лучшему пониманию этого заболевания и открывает новые возможности для его профилактики.

Основные немодифицируемые факторы риска

Возраст. Одним из важных факторов развития ОА является возраст. В большинстве работ показана экспоненциальная зависимость между данными переменными [9, 30, 33].

H.J. Cho и соавт. [17] при изучении когорты пациентов ≥65 лет установили, что увеличение возраста на каждые 5 лет повышает шанс развития ОА суставов кистей почти в 1,5 раза (отношение шансов, ОШ 1,4; 95% ДИ 1,2–1,7; p<0,001). R. Kodama и соавт. [8] также отметили, что с каждым годом жизни значимо возрастает вероятность развития данного заболевания (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,12–1,17; p<0,01).

Этническая принадлежность. В нескольких исследованиях обнаружены отличия в распространенности и заболеваемости ОА суставов кистей в разных этнических группах. В популяционных работах, проведенных в Азии с применением схожих протоколов, распространенность рентгенологического и симптоматического ОА сравнивалась с таковой во Фрамингемской когорте, в которой преобладали лица кавказоидной расы. Результаты этих исследований указывают на более низкую частоту как рентгенологически подтвержденного, так и симптоматического ОА этой локализации у китайских пациентов [11]. S. Yoshida и соавт. [34] также подтвердили, что у японских женщин реже, чем у европейских, встречается ОА суставов кистей (ПМФС – ОШ 0,66; 95% ДИ 0,46–0,93; ПЯФС – ОШ 0,62; 95% ДИ 0,42–0,90; 1-й ЗПС – ОШ 0,15; 95% ДИ 0,11–0,22), но чаще выявляется ОА коленных суставов (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,50–2,56). Различий в частоте поражения ДМФС между этими группами не обнаружено.

В исследовании Osteoarthritis Initiative cohort (OAI, n=4699: 849 лиц негроидной расы и 3850 участников других рас) представители негроидной расы не только имели менее тяжелую форму ОА суставов кистей (β=-1,93; 95% ДИ от -2,53 до -1,34), но и реже страдали рентгенологическим (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,66–0,94), симптоматическим (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,49–0,82) ОА и эрозивной формой заболевания (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,11–0,4]) по сравнению с участниками преимущественно кавказоидной расы [35]. Таким образом, складывается впечатление, что у лиц африканского и азиатского происхождения риск развития ОА этой локализации ниже, чем у индивидов европеоидной расы [11, 36, 37].

Женский пол и менопауза. В большинстве исследований отмечается более высокая распространенность ОА суставов кистей у женщин по сравнению с мужчинами (см. табл. 1 и 2). Так, во Фрамингемском исследовании при опросе пациентов старше 70 лет выявлено двукратное увеличение частоты ОА этой локализации у женщин по сравнению с мужчинами – 26 и 13% соответственно [10]. Результаты, полученные в рамках проекта Johnston County OA (n=800, возраст ≥45 лет), тоже свидетельствуют о том, что у женщин значимо чаще определяется и рентгенологический (скорректированное ОШ 1,60; 95% ДИ 1,03–2,49), и симптоматический (скорректированное ОШ 2,98; 95% ДИ 1,50–5,91) ОА суставов кистей [36].

[1]Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: mrj.ima-press.net

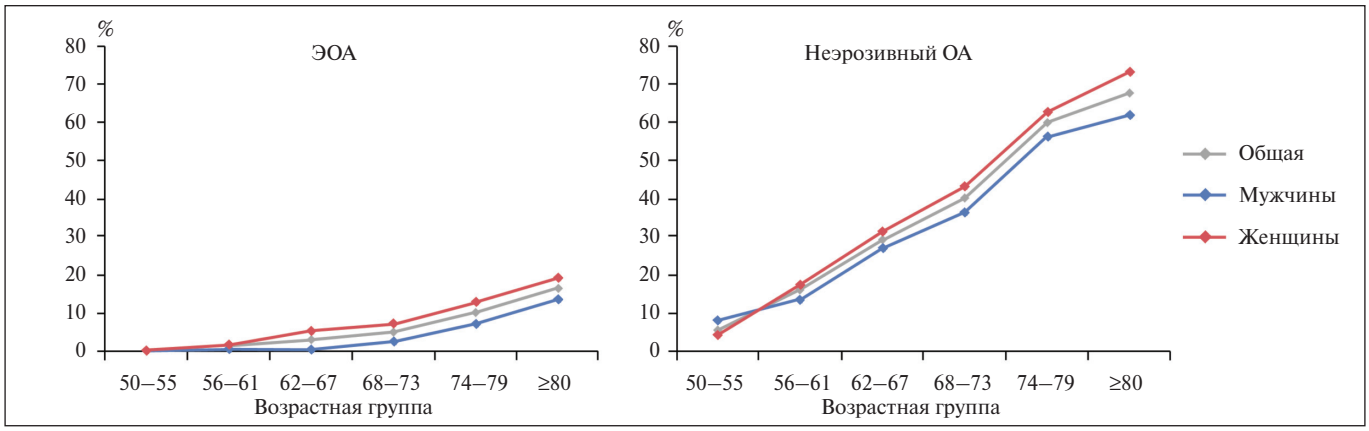


Рис. 3. *Распространенность ЭОА и неэрозивного ОА суставов кистей в зависимости от возраста и пола (адаптировано из [30])*
Fig. 3. *Prevalence of erosive and non-erosive hand OA by age and sex (adapted from [30])*

Интересны результаты работы J. Ye и соавт. [30], в которой показано, что ОА суставов кистей, включая ЭОА, значимо чаще встречается у мужчин 50–55 лет, а после 55 лет преобладает у женщин (рис. 3), что подтверждает вклад менопаузы в риск развития заболевания.

В крупномасштабном исследовании D. Prieto-Alhambra и соавт. [38] (n=3 266 826) установлено, что ОА этой локализации в 2,5 раза чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,38–2,56; p<0,001). Скорректированный коэффициент риска (сКР) составил 2,55 у женщин 40–45 лет (95% ДИ 1,89–3,21; p<0,001), достигая максимума в период менопаузы – 50–55 лет (сКР 3,72; 95% ДИ 3,43–4,01; p<0,001). По некоторым данным, симтоматический ОА кистей развивается чаще, чем ОА тазобедренных и коленных суставов, в течение 4 лет после наступления менопаузы [39].

Наследственность. ОА – многофакторное гетерогенное заболевание с ярко выраженной генетической составляющей [40]. Показано, что наличие ОА у родственников первой линии увеличивает риск его развития в 2–5 раз по сравнению с общей популяцией [6]. В исследовании H. Jonsson и соавт. [41], включавшем 2919 участников, установлено что сестры женщин с ОА суставов кистей имеют в 2 раза более высокий относительный риск (ОР) развития этого заболевания (p<0,001), причем риск возрастает с увеличением тяжести заболевания.

Еще в 1941 г. R.M. Stecher [42] провел один из первых анализов семейной предрасположенности к образованию узелков Гебердена. Изучив 68 семей, он обнаружил, что у матерей женщин, страдающих этим заболеванием, узелки Гебердена выявлялись в 2 раза чаще, а у сестер – в 3 раза чаще, чем у женщин в общей популяции. В контрольной же группе частота ОА этой локализации у сестер здоровых женщин не отличалась от общепопуляционной. Далее R.M. Stecher и A.H. Hersh [43] проанализировали родословные 74 пациентов и установили, что узелки Гебердена существенно чаще встречаются у женщин (около 30%) по сравнению с мужчинами (около 3%). Кроме того, был выявлен различный характер наследования: у мужчин – рецессивный, а у женщин – аутосомно-доминантный. Аналогичные данные были получены через 62 года в работе U. Irlenbusch и T. Schäller [44]. Эти авторы изучили 88 семей (n=931) и выявили 152 пациента с узелками Гебердена. Анализ этих пациентов позволил подтвердить гипотезу о доминантном характере наследования у женщин и рецессивном у мужчин. Расширяя представления о семейной предрасположенности к ОА суставов кистей, R. Hirsch и соавт. [45] показали, что у родных братьев и сестер наблюдается конкордантность в отношении не только узелков Гебердена, но и других суставов, включая ПМФС, 1-й ЗПС. Количественная оценка этой связи (коэффициент корреляции) варьировалась от 0,37 до 0,81. Самая сильная генетическая связь была отмечена для ДМФС. M.L. Ishimori и соавт. [46] определили остеофиты как наиболее чувствительный биомаркер наследуемости, которая составила 63% для 1-го МФС, 38% для 1-го ЗПС, 36% для ДМФС и 30% для ПМФС. K. Magnusson и соавт. [47] на основании анализа в общей сложности 59 970 близнецов мужского и женского пола (936 лиц с ОА суставов кистей) установили, что наследуемость для генерализованного ОА суставов кистей достигает почти 87%, для 1-го ЗПС – 86% и для ОА с поражением МФС (ДМФС и ПМФС) – 48%.

Семейная предрасположенность характерна не только для узелковой формы ОА, но и для ЭОА. Так, наличие ЭОА повышает риск развития данной формы заболевания у родственников первой степени родства в 5,5 раза [48].

Основные модифицируемые факторы риска

Ожирение. Несмотря на общепризнанную роль ожирения в развитии и прогрессировании ОА коленных суставов, его влияние на ОА суставов кистей долгое время оставалось спорным. Систематический обзор 2010 г. (25 исследований) показал, что лишь в 64% работ отмечена связь между избыточной массой тела и ОА кистей. Однако анализ трех наиболее качественных исследований выявил, что избыточная масса тела/ожирение увеличивает риск развития ОА этой локализации в 1,9 раза [49]. Подтверждением этих данных служат результаты недавно опубликованной масштабной работы (n=33 346), в которой продемонстрировано, что ожирение является независимым фактором риска развития ОА 1-го ЗПС: у мужчин коэффициент риска (КР) составил 3,57 (95% ДИ 2,68–4,77; p<0,001), у женщин – 1,98 (95% ДИ 1,44–2,73; p<0,001) [50]. Популяционное испанское исследование (n=1 764 061) показало, что избыточная масса тела повышает риск развития симптоматического ОА любой локализации, включая ОА суставов кистей: КР для ИМТ 25–30 кг/м^2 со-

Таблица 3. Классификационные критерии ОА суставов кистей (ACR) [68]
Table 3. ACR classification criteria for hand OA [68]

Клинические критерии
1. Боль (*большинство дней предыдущего месяца*) или скованность
2. Костные разрастания ≥2 суставов из 10 оцениваемых*
3. <3 припухших ПЯФС
4а. Костные разрастания, включающие ≥2 ДМФС *или* 4б. Деформация ≥1 сустава из 10 оцениваемых*
Чувствительность – **92%**
Специфичность – **98%**

*2-й и 3-й ДМФС; 2-й и 3-й ПМФС; 1-й ЗПС обеих кистей.

ставляет 1,22 (99% ДИ 1,17–1,27), 30–35 кг/м² – 1,30 (99% ДИ 1,25–1,36) и ≥35 кг/м² – 1,31 (99% ДИ 1,24–1,38) [51]. Согласно результатам более позднего метаанализа 13 исследований, увеличение ИМТ на 5 единиц повышает риск рентгенологического ОА на 6%, а симптоматического (рентгенологические признаки и клинические симптомы) – на 25% [52]. M. Sowers и соавт. [7] сообщили, что ожирение ≥2-й степени является значимым предиктором развития ОА в любом суставе пальца, в том числе симметричного поражения ДМФС.

Следует отметить, что в некоторых хорошо спланированных работах связь между ОА суставов кистей и ожирением не была подтверждена. Например, исследование, проведенное в рамках OAI, не выявило связи между изменением массы тела и риском развития рентгенологического ОА кистей в течение 4 лет [53]. Однако этот результат мог быть обусловлен относительно низкой частотой развития ОА данной локализации в исследуемой популяции – у 36 (1,82%) из 1976 участников. Недавний менделевский генетический анализ тоже не обнаружил причинно-следственной связи между генетически детерминированным ИМТ и ОА кистей [54].

Таким образом, несмотря на отдельные исследования, не подтверждающие прямого влияния ожирения на развитие ОА суставов кистей, подавляющее большинство публикаций свидетельствует об обратном. Это подчеркивает необходимость учитывать избыточную массу тела как потенциально модифицируемый фактор в стратегиях профилактики и лечения ОА данной локализации.

Профессиональная деятельность. Большое значение в развитии ОА кистей имеют профессиональные факторы, связанные с повторяющейся нагрузкой на суставы. M. Rossignol и соавт. [55] описали повышенный риск ОА суставов кистей в следующих профессиях: у женщин-уборщиц (ОР 6,2; 95% ДИ 4,6–8,0); женщин, занятых на швейном производстве (ОР 5,0; 95% ДИ 3,9–6,3); мужчин-каменщиков и строителей (ОР 2,9; 95% ДИ 2,6–3,3); мужчин и женщин, работающих в сельском хозяйстве (2,8; 95% ДИ 2,5–3,2). D.J. Hunter и соавт. [56] показали, что использование палочек для еды сопряжено с повышенным риском развития ОА в МФС большого пальца, а также 2–3-го ПМФС и ПЯФС.

Представленные данные подтверждают, что чрезмерные и повторяющиеся нагрузки могут играть роль в развитии ОА суставов кистей. Это подчеркивает важность разработки и внедрения стратегий, направленных на снижение нагрузки на суставы кистей, особенно связанной с профессиональной или повседневной деятельностью.

Коморбидность. В последние годы появляется все больше доказательств взаимосвязи ОА суставов кистей с сопутствующими заболеваниями, в частности с сердечно-сосудистыми (ССЗ) [57]. В ряде работ продемонстрировано, что артериальная гипертензия (АГ) [58], атеросклероз и эндотелиальная дисфункция [59–63], а также ишемическая болезнь сердца (ИБС) [64, 65] увеличивают риск возникновения и прогрессирования ОА суставов кистей.

Особый интерес представляют результаты недавно опубликованного метаанализа T.Y. Hsueh и Y.P. Chen [66], которые продемонстрировали, что дислипидемия повышает риск развития ОА суставов кистей (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,19–1,66; p<0,0001). Авторы также отметили наиболее сильную связь с гипертриглицеридемией (средняя разница 14,48; 95% ДИ 5,37–23,60; p=0,002).

Имеются единичные работы, свидетельствующие о том, что сахарный диабет (ОШ 2,45; 95% ДИ 1,74–3,45; p<0,001) [58] и метаболический синдром – МС (ОШ 2,67; 95% ДИ 1,15–6,19) также повышают шанс развития ОА суставов кистей [57]. Причем показано, что риск симптоматического ОА этой локализации значительно возрастал при увеличении числа компонентов МС [58, 67].

Таким образом, данные о взаимосвязи ОА суставов кистей с различными кардиометаболическими факторами риска подчеркивают важность контроля этих факторов в комплексном подходе к профилактике и лечению ОА.

Диагностика

В настоящее время научными сообществами разных стран предпринимаются попытки создания надежных и общепризнанных критериев ранней стадии ОА, когда терапевтические вмешательства наиболее эффективны для восстановления гомеостаза сустава и предотвращения или замедления прогрессирования болезни.

Несколько десятилетий назад ACR были разработаны классификационные критерии ОА суставов кистей, на которых до сих пор базируется его диагностика [68]. Они были основаны исключительно на клинических признаках (табл. 3) и предназначались преимущественно для дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом, однако на сегодняшний день эти критерии не учитывают разнообразия фенотипов ОА кистей (генерализованная форма, ОА межфаланговых суставов и 1-го ЗПС).

Исходя из этих ограничений, в 2023 г. члены рабочей группы Европейского альянса ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) [69] представили новые классификационные критерии, включающие рентгенологические признаки генерализованного ОА кистей, ОА МФС и 1-го ЗПС у пациентов с болью, дискомфортом и/или скованностью в суставах кистей (табл. 4–6). Разработка этих критериев проходила в два этапа. На первом этапе международная группа экспертов определила основные признаки ОА данной локализации путем сравнения пациентов с установленным диагнозом ОА и лиц контрольной группы, имеющих жалобы на суставы кистей, обусловленные другими заболеваниями [70]. На втором этапе были определены признаки, позволяющие дифференцировать различные фенотипы ОА суставов кистей [71].

Таблица 4. Классификационные критерии генерализованного (total) ОА суставов кистей (EULAR 2023)
Table 4. Classification criteria for generalized (total) hand OA (EULAR 2023)

Целевая группа (обязательные критерии): пациенты, испытывающие боль, дискомфорт («ломоту») и/или скованность по крайней мере в 1 целевом суставе (2–5-й ДМФС, 2–5-й ПМФС, 1-й МФС и 1-й ЗПС) **в течение большинства дней за предыдущие 6 нед** и не имеющие других заболеваний или острых травм, которые могли бы объяснить симптомы*	
Критерии классификации для ОА кисти (алгоритм на основе баллов: необходимо сложить баллы по 5 критериям и для классификации генерализованного ОА суставов кистей набрать **9** из 15 баллов)	
Возраст	
<45 лет	0
45–54 года	1
55–64 года	2
≥65 лет	3
Продолжительность утренней скованности (учитываются следующие суставы: ДМФС, ПМФС, 1-й ЗПС и 1-й МФС)	
Длительная (>30 мин)	0
Нет	1
Короткая (≤30 мин)	2
Число суставов с остеофитами (учитываются следующие суставы: ДМФС, ПМФС, 1-й ЗПС и 1-й МФС)	
Нет	0
1–2 сустава	2
3–5 суставов	3
≥6 суставов	4
Число суставов с сужением суставной щели (учитываются следующие суставы: ДМФС, ПМФС, 1-й ЗПС и 1-й МФС)	
Нет	0
1–2 сустава	1
3–5 суставов	2
≥6 суставов	3
Симптом-структурное соответствие*	
Нет	0
Да	3

*Рентгенологический ОА (остеофиты или сужение суставной щели) не менее чем в 50% суставов (ДМФС, ПМФС, 1-й ЗПС и 1-й МФС), в которых пациент испытывал боль, дискомфорт («ломоту») и/или скованность в течение большинства дней за предыдущие 6 нед.

Важно подчеркнуть, что разработанные критерии предназначены главным образом для использования в научных исследованиях. В соответствии с существующими клиническими рекомендациями рентгенологическое обследование не является обязательным для диагностики ОА суставов кистей [5] и применяется в основном для дифференциальной диагностики и идентификации ЭОА.

Немедикаментозные и фармакологические подходы к ведению пациентов с ОА суставов кистей

Существует несколько высококачественных клинических руководств, разработанных для лечения ОА данной локализации, в том числе опубликованных ACR [72], EULAR [73] и Итальянским обществом ревматологии по клинической практике, диагностике и лечению ОА [74]. Во всех этих руководствах [75] достигнут консенсус в отношении того, что обучение пациентов и лечебная физкультура являются ключевыми элементами лечения ОА этой локализации; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для локального использования должны быть препаратами выбора; пероральные НПВП могут рассматриваться для кратковременного применения в сочетании с немедикаментозными методами. К хирургическому лечению стоит прибегать только при наличии значительных структурных изменений и неэффективности консервативной терапии.

Не достигнут консенсус относительно эффективности ортезов, вспомогательных устройств, физиотерапии, парацетамола и внутрисуставных инъекций (глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты), хотя имеются метаанализы, показывающие анальгетическое влияние ортезов и термотерапии при ОА суставов кистей. Однозначно не рекомендуется использование базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов [75]. Вместе с тем предварительные данные свидетельствуют о потенциальной возможности применения метотрексата при синовите у пациентов с ОА кистей [76]. Разногласия в подходах к лечению во многом объясняются ограниченной доказательной базой, поскольку исследования сосредоточены в основном на ОА коленного сустава, а также гетерогенностью клинической картины заболевания. Дальнейшие работы должны учитывать разнообразие фенотипов ОА суставов кистей, особенно в контексте новых критериев EULAR.

Важно отметить, что ACR и EULAR считают хондроитина сульфат (ХС) потенциально полезным средством для лечения ОА кистей [72, 73]. В России нет отдельных рекомендаций по диагностике и лечению ОА суставов кистей, однако Ассоциацией ревматологов России разработан проект клинических рекомендаций по генерализованному ОА с алгоритмом лечения [77], который необходимо рассматривать как основу ведения таких пациентов. Согласно этому руководству, всем пациентам с первичным ОА, включая поражение кистей, сразу после установления диагноза рекомендовано длительное лечение болезнь-модифицирующими препаратами, ранее известными как SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis), или «хондропротекторы», а теперь классифицируемыми как DMOADs (Disease-Modifying Osteoarthritis

Таблица 5. Классификационные критерии ОА МФС кистей (EULAR 2023)
Table 5. EULAR 2023 classification criteria for interphalangeal joint (IPJ) OA

Целевая группа (обязательные критерии): пациенты, испытывающие боль, дискомфорт («ломоту») и/или скованность по крайней мере в 1 целевом суставе (2–5-й ДМФС, 2–5-й ПМФС и 1-й МФС) **в течение большинства дней за предыдущие 6 нед** и не имеющие других заболеваний или острых травм, которые могли бы объяснить симптомы*	
Критерии классификации ОА МФС (алгоритм на основе баллов: необходимо сложить баллы по 5 критериям и для классификации ОА МФС набрать **8** из 15 баллов)	
Возраст	
>45 лет	0
45–54 года	1
55–64 года	2
≥65 лет	3
Продолжительность утренней скованности в суставах (учитываются следующие суставы: ДМФС, ПМФС и 1-й МФС)	
Длительная (>30 мин)	0
Нет	1
Короткая (≤30 мин)	2
Число суставов с остеофитами (учитываются следующие суставы: ДМФС, ПМФС и 1-й МФС)	
Нет	0
1–2 сустава	2
3–5 суставов	3
≥6 суставов	4
Число суставов с сужением суставной щели (учитываются следующие суставы: ДМФС, ПМФС и 1-й МФС)	
Нет	0
1–2 сустава	1
3–5 суставов	2
≥6 суставов	3
Симптом-структурное соответствие*	
Нет	0
Да	3

*Рентгенологический ОА (остеофиты или сужение суставной щели) не менее чем в 50% суставов (ДМФС, ПМФС и 1-й МФС), в которых пациент испытывал боль, дискомфорт («ломоту») и/или скованность в течение большинства дней за предыдущие 6 нед.

Drug). К этой группе относятся ХС, глюкозамина сульфат/гидрохлорид и их комбинации, диацереин, биоактивный концентрат мелких морских рыб и др.

Одним из ярких представителей данной группы является биоактивный концентрат мелких морских рыб (Алфлутоп®), в состав которого входят ХС, а также аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Препарат обладает не только анальгетическими и противовоспалительными свойствами, но и способностью замедлять прогрессирование заболевания [78, 79]. Он применяется на российском рынке на протяжении 30 лет и имеет убедительную доказательную базу, основанную на клинических исследованиях, выполненных в соответствии с современными методологическими требованиями, которые подтверждают его эффективность и безопасность, в том числе при ОА суставов кистей [80].

Недавно проведено многоцентровое наблюдательное исследование ИСКРА [79, 81, 82], в котором оценивалась эффективность Алфлутопа® у 22 525 пациентов с ОА различных локализаций, в том числе у 2776 больных с достоверным диагнозом ОА суставов кистей согласно критериям ACR. Медиана возраста составила 63 (56–70) лет, ИМТ – 27,7 (25–31,2) кг/м^2, боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 (41–70) мм. Длительность исследования – от 20 до 31 дня, число визитов (В) – 2: В1 – начало терапии, В2 – в течение 10 дней после завершения одного курса лечения. Алфлутоп® назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно №20 или по 2 мл в/м через день №10.

На фоне одного курса применения препарата отмечались значимое снижение интенсивности боли (В1 – 52 [33; 70], В2 – 14 [2; 30] мм; p<0,0001), улучшение качества жизни по EQ-5D (В1 – 0,59 [0,52; 0,76], В2 – 0,88 [0,78; 1] балла) и оценки общего состояния здоровья пациентом – ОСЗП (В1 – 60 [40; 73], В2 – 83 [70; 95] мм; p<0,0001). Соответственно, медиана снижения боли по ВАШ составила 62,3%, ОСЗП по ВАШ – 28,6%. На фоне терапии сократилась и потребность в НПВП (p=0,01). Хороший ответ на лечение (уменьшение боли на ≥50%) выявлен в 73,5% случаев, а снижение боли по ВАШ до <40 мм – в 87,6%. Важно указать также на быстрое развитие обезболивающего эффекта – в среднем на 9-е сутки после начала терапии. Результаты исследования ИСКРА свидетельствуют о том, что мужской пол, пожилой возраст, длительный анамнез ОА, III и IV рентгенологические стадии, интенсивная боль, худшие показатели ОСЗП и оценки по EQ-5D, наличие сопутствующих заболеваний (АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, МС) и более низкая комплаентность могут стать факторами, препятствующими достижению значимого ответа на терапию (снижение боли до <50%), что необходимо учитывать при ведении пациентов.

Заключение. Таким образом, ОА суставов кистей остается распространенной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и продолжает наносить огромный ущерб здо-

Таблица 6. Классификационные критерии ОА 1-го ЗПС (EULAR 2023)
Table 6. EULAR 2023 classification criteria for first carpometacarpal (CMCI) joint OA

Целевая группа (обязательные критерии): пациенты, испытывающие боль, дискомфорт («ломоту») и/или скованность по крайней мере в 1 целевом суставе (1-й ЗПС) **в течение большинства дней за предыдущие 6 нед** и не имеющие других заболеваний или острых травм, которые могли бы объяснить симптомы*	
Критерии классификации ОА основания большого пальца (алгоритм на основе баллов: необходимо сложить баллы по 5 критериям и для классификации ОА 1-го ЗПС набрать **8** из 15 баллов)	
Возраст	
<45 лет	0
45–54 года	1
55–64 года	2
≥65 лет	3
Продолжительность утренней скованности в 1-х ЗПС	
Длительная (>30 мин)	0
Нет	1
Короткая (≤30 мин)	2
Число суставов с остеофитами	
Нет	0
1 сустав	2
2 сустава	4
Число суставов с сужением суставной щели	
Нет	0
1 сустав	2
2 сустава	3
Симптом-структурное соответствие*	
Нет	0
Да	3

*Рентгенологический ОА 1-х ЗПС (остеофиты или сужение суставной щели) по крайней мере в 1 суставе, сопровождающийся болью, дискомфортом («ломотой») и/или скованностью в течение большинства дней за предыдущие 6 нед.

ровью людей. Повышение осведомленности общественности о модифицируемых этиологических факторах и распределение медицинских ресурсов с учетом эпидемиологических особенностей ОА необходимы для снижения глобального бремени болезни. Внедрение новых классификационных критериев EULAR позволит улучшить диагностику ОА суставов кистей, что будет способствовать своевременному началу лечения и улучшению прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xie X, Zhang K, Li Y, et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis from 1990 to 2021 and projections to 2035: A cross sectional study for the Global Burden of Disease Study 2021. *PLoS One*. 2025 May 27; 20(5):e0324296. doi: 10.1371/journal.pone.0324296. eCollection 2025.
2. Dieleman JL, Cao J, Chapin A, et al. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996–2016. *JAMA*. 2020 Mar 3;323(9):863-884. doi: 10.1001/jama.2020.0734.
3. Steinmetz JD, Culbreth GT, Haile LM, et al. 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. eCollection 2023 Sep.
4. Marshall M, Watt FE, Vincent TL, et al. Hand osteoarthritis: clinical phenotypes, molecular mechanisms and disease management. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Nov;14(11): 641-656. doi: 10.1038/s41584-018-0095-4.
5. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):8-17. doi: 10.1136/ard.2007.084772. Epub 2008 Feb 4.
6. Plotz B, Bomfim F, Sohail MA, et al. Current epidemiology and risk factors for the development of hand osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Jul 3;23(8):61. doi: 10.1007/s11926-021-01025-7.
7. Sowers M, Lachance L, Hochberg M, et al. Radiographically defined osteoarthritis of the hand and knee in young and middle aged African American and Caucasian women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 Mar;8(2):69-77. doi: 10.1053/joca.1999.0273.
8. Kodama R, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of hand osteoarthritis and its relationship to hand pain and grip strength in Japan: The third survey of the ROAD study. *Mod Rheumatol*. 2016 Sep;26(5):767-73. doi: 10.3109/14397595.2015.1130673. Epub 2016 Feb 16.
9. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, et al. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece: The ESORDIG study. *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2507-13.
10. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2002 Dec 1;156(11):1021-7. doi: 10.1093/aje/kwf141.
11. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, et al. Lower prevalence of hand osteoarthritis among Chinese subjects in Beijing compared with white subjects in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1034-40. doi: 10.1002/art.10928.
12. Kalichman L, Kobyliansky E. Hand osteoarthritis in Chuvashian population: Prevalence and determinants. *Rheumatol Int*.

2009 Nov;30(1):85-92. doi: 10.1007/s00296-009-0920-9.
13. Kalichman L, Li L, Batsevich V, et al. Prevalence, pattern and determinants of radiographic hand osteoarthritis in five Russian community based samples. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18(6):803-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.006. Epub 2010 Feb 19.
14. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1581-6. doi: 10.1136/ard.2011.150078. Epub 2011 May 27.
15. Nelson AE, Renner JB, Schwartz TA, et al. Differences in multijoint radiographic osteoarthritis phenotypes among African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3843-52. doi: 10.1002/art.30610.
16. Toba N, Sakai A, Aoyagi K, et al. Prevalence and involvement patterns of radiographic hand osteoarthritis in Japanese women: the Hizen Oshima Study. *J Bone Miner Metab*. 2006;24(4):344-8. doi: 10.1007/s00774-006-0693-0.
17. Cho HJ, Morey V, Kang JY, et al. Prevalence and risk factors of spine, shoulder, hand, hip, and knee osteoarthritis in community dwelling Koreans older than age 65 years. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Oct;473(10):3307-14. doi: 10.1007/s11999-015-4450-3. Epub 2015 Jul 11.
18. Haugen IK, Magnusson K, Turkiewicz A, et al. The prevalence, incidence, and progression of hand osteoarthritis in relation to body mass index, smoking, and alcohol consumption. *J Rheumatol*. 2017 Sep;44(9):1402-1409. doi: 10.3899/jrheum.170026. Epub 2017 Jul 15.
19. Kwok WY, Kloppenburg M, Rosendaal FR, et al. Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1238-42. doi: 10.1136/ard.2010.143016. Epub 2011 Apr 6.
20. Paradowski PT, Lohmander LS, Englund M. Natural history of radiographic features of hand osteoarthritis over 10 years. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jul;18(7):917-22. doi: 10.1016/j.joca.2010.04.008. Epub 2010 Apr 22.
21. Macias-Hernandez SI, Zepeda-Borbon ER, Lara-Vazquez BI, et al. Prevalence of clinical and radiological osteoarthritis in knee, hip, and hand in an urban adult population of Mexico City. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 Mar-Apr;16(2 Pt 2):156-160. doi: 10.1016/j.reuma.2018.06.001. Epub 2018 Sep 5.
22. Dahaghin S, Bierma Zeinstra SMA, Ginai AZ, et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam Study). *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):682-7. doi: 10.1136/ard.2004.023564. Epub 2004 Sep 16.
23. Mannoni A, Briganti MP, Di Bari M, et al. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population-based study in Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun;62(6):576-8. doi: 10.1136/ard.62.6.576.
24. Yesil H, Hepgüler S, Öztürk C, et al. Prevalence of symptomatic knee, hand and hip osteoarthritis among individuals ≥40 years: a study conducted in zmir City. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2013;47(4):231-5. doi: 10.3944/aott.2013.2731.
25. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, et al. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):1040-5. doi: 10.1136/ard.60.11.1040.
26. Dillon CF, Hirsch R, Rasch EK, et al. Symptomatic hand osteoarthritis in the United States: prevalence and functional impairment estimates from the third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 1991–1994. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007 Jan;86(1):12-21. doi: 10.1097/phm.0b013e31802ba28e.
27. Hirsch R, Guralnik JM, Ling SM, et al. The patterns and prevalence of hand osteoarthritis in a population of disabled older women: the Women's Health and Aging Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000:8 Suppl A:S16-21. doi: 10.1053/joca.2000.0330.
28. Kwok WY, Kloppenburg M, Marshall M, et al. Comparison of clinical burden between patients with erosive hand osteoarthritis and inflammatory arthritis in symptomatic community dwelling adults: the Keele clinical assessment studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2260-7. doi: 10.1093/rheumatology/ket267. Epub 2013 Sep 17.
29. Cavasin F, Punzi L, Ramonda R, et al. Prevalence of erosive osteoarthritis of the hand in a population from Venetian area. *Reumatismo*. 2004 Jan-Mar;56(1):46-50. doi: 10.4081/reumatismo.2004.46.
30. Ye J, Wang Y, Yang T, et al. Prevalence and joint involvement patterns of erosive and non-erosive hand osteoarthritis in the general population in China. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(suppl 9):1200.
31. Кудинский ДМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ, и др. Рентгенографическая диагностика эрозивного остеоартрита суставов кистей. Научно практическая ревматология. 2019;57(6):662 7.
[Kudinsky DM, Smirnov AV, Alekseeva LI, et al. Radiographic diagnosis of erosive hand osteoarthritis. *Nauchno prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(6):662 7. (In Russ.)].
32. Sellam J, Maheu E, Crema MD, et al. The DIGICOD cohort: a hospital based observational prospective cohort of patients with hand osteoarthritis – methodology and baseline characteristics of the population. *Joint Bone Spine*. 2021 Jul;88(4):105171. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105171. Epub 2021 Mar 6.
33. Kloppenburg M, Kwok WY. Hand osteoarthritis — a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Nov 22;8(1):22-31. doi: 10.1038/nrrheum.2011.170.
34. Yoshida S, Aoyagi K, Felson DT, et al. Comparison of the prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and hand between Japan and the United States. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun;48(6):1484-92. doi: 10.1002/art.10947.
35. Pishgar F, Kwee RM, Haj Mirzaian A, et al. Association between race and radiographic, symptomatic, and clinical hand osteoarthritis: a propensity score-matched study using Osteoarthritis Initiative data. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):453-461. doi: 10.1002/art.41231. Epub 2022 Feb 2.
36. Snyder EA, Alvarez C, Golightly YM, et al. Incidence and progression of hand osteoarthritis in a large community based cohort: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Apr;28(4):446-452. doi: 10.1016/j.joca.2020.02.028. Epub 2020 Feb 19.
37. Jordan JM. An ongoing assessment of osteoarthritis in African Americans and Caucasians in North Carolina: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2015:126:77-86.
38. Prieto Alhambra D, Judge A, Javaid MK, et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1659-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203355. Epub 2013 Jun 6.
39. Watt FE. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016 Jan:83:13-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.007. Epub 2015 Oct 1.
40. Zhai G, Huang J. Genetics of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2024 Dec;38(4):101972. doi:10.1016/j.berh.2024.101972. Epub 2024 Jul 8.
41. Jonsson H, Manolescu I, Stefansson SE, et al. The inheritance of hand osteoarthritis in Iceland. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):391-5. doi: 10.1002/art.10785.
42. Stecher RM. Heberden's nodes. Heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints. *Am J Med Sci*. 1941;201(6):8010.
43. Stecher RM, Hersh AH. Heberden's nodes: the mechanism of inheritance in hypertrophic arthritis of the fingers. *J Clin Invest*. 1944 Sep;23(5):699-704. doi: 10.1172/JCI101540.
44. Irlenbusch U, Schäller T. Investigations in generalized osteoarthritis. Part 1: genetic study of Heberden's nodes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 May;14(5):423-7. doi: 10.1016/j.joca.2005.11.016. Epub 2006 Jan 27.
45. Hirsch R, Lethbridge Cejku M, Hanson R, et al. Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Arthritis Rheum*. 1998 Jul;41(7):1227-32. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1227::AID-ART13>3.0.CO;2-N.

46. Ishimori ML, Altman RD, Cohen MJ, et al. Heritability patterns in hand osteoarthritis: the role of osteophytes. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R180. doi: 10.1186/ar3144. Epub 2010 Sep 28.
47. Magnusson K, Turkiewicz A, Haugen IK, et al. The genetic contribution to hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Oct; 30(10):1385-1389. doi: 10.1016/j.joca.2022.06.011. Epub 2022 Jul 14.
48. Kazmers NH, Meeks HD, Novak KA, et al. Familial clustering of erosive hand osteoarthritis in a large statewide cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar;73(3):440-447. doi: 10.1002/art.41520. Epub 2021 Jan 29.
49. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):761-5. doi: 10.1136/ard.2008.106930. Epub 2009 May 31.
50. Rydberg M, Dahlin LB, Gottsäter A, et al. High body mass index is associated with increased risk for osteoarthritis of the first carpometacarpal joint during more than 30 years of follow up. *RMD Open*. 2020 Oct;6(3): e001368. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001368.
51. Reyes C, Leyland KM, Peat G, et al. Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: a population based cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8): 1869-75. doi: 10.1002/art.39707.
52. Jiang L, Xie X, Wang Y, et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta analysis. *Int J Rheum Dis*. 2016 Dec;19(12):1244-1254. doi: 10.1111/1756-185X.12895. Epub 2016 Nov 5.
53. Salis Z, Driban JB, McAlindon TE, et al. Association of weight loss and weight gain with structural defects and pain in hand osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024 May;76(5):652-663. doi: 10.1002/acr.25284. Epub 2024 Feb 5.
54. Funck Brentano T, Nethander M, Moverare-Skrtic S, et al. Causal factors for knee, hip, and hand osteoarthritis: a Mendelian randomization study in the UK Biobank. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Oct;71(10): 1634-1641. doi: 10.1002/art.40928. Epub 2019 Aug 29.
55. Rossignol M, Leclerc A, Allaert FA, et al. Primary osteoarthritis of hip, knee, and hand in relation to occupational exposure. *Occup Environ Med*. 2005 Nov;62(11):772-7. doi: 10.1136/oem.2005.020057.
56. Hunter DJ, Zhang Y, Nevitt MC, et al. Chopstick arthropathy: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1495-500. doi: 10.1002/art.20145.
57. Calvet J, Orellana C, Larrosa M, et al. High prevalence of cardiovascular co morbidities in patients with symptomatic knee or hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2016 Jan;45(1):41-44. doi: 10.3109/03009742.2015.1054875. Epub 2015 Aug 31.
58. Wang F, Shi L, Xue QY. Association of metabolic factors with symptomatic hand osteoarthritis in the Chinese Han population aged 40 years and above. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Oct 5;129(19):2301-7. doi: 10.4103/0366-6999.190660.
59. Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, et al. Clinical associations in patients with hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012 Aug;41(4):310-3. doi: 10.3109/03009742.2012.656699. Epub 2012 Mar 29.
60. Koutroumpas A, Giannoukas A, Zintzaras E, et al. Erosive hand osteoarthritis is associated with subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction. *Int J Biomed Sci*. 2013;9(4):217 22.
61. Cemeroglu O, Aydin HI, Yasar ZS, et al. Hand and heart, hand in hand: is radiological hand osteoarthritis associated with atherosclerosis? *Int J Rheum Dis*. 2014 Mar;17(3): 299-303. doi: 10.1111/1756-185X.12251. Epub 2013 Dec 14.
62. Hoeven TA, Kavousi M, Clockaerts S, et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2013 May; 72(5):646-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201178. Epub 2012 May 6.
63. Jonsson H, Helgadottir GP, Aspelund T, et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1696-700. doi: 10.1136/ard.2008.096289. Epub 2008 Nov 25.
64. Courties A, Sellam J, Maheu E, et al. Coronary heart disease is associated with a worse clinical outcome of hand osteoarthritis: a cross sectional and longitudinal study. *RMD Open*. 2017 Feb 15;3(1):e000344. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000344. eCollection 2017.
65. Haugen IK, Ramachandran VS, Misra D, et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham Heart Study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):74-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203789. Epub 2013 Sep 18.
66. Hsueh TY, Chen YP. The association between dyslipidemia and hand osteoarthritis: a systematic review and meta analysis. *Clin Rheumatol*. 2025 Apr;44(4):1439-1448. doi: 10.1007/s10067-025-07384-1. Epub 2025 Mar 6.
67. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, et al. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):916-20. doi: 10.1136/ard.2005.045724. Epub 2007 Feb 21.
68. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990 Nov;33(11):1601-10. doi: 10.1002/art.1780331101.
69. Haugen IK, Felson DT, Abhishek A, et al. 2023 EULAR classification criteria for hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2024 Oct 21; 83(11):1428-1435. doi: 10.1136/ard-2023-225073.
70. Haugen IK, Felson DT, Abhishek A, et al. Development of classification criteria for hand osteoarthritis: comparative analyses of persons with and without hand osteoarthritis. *RMD Open*. 2020 Jun;6(2):e001265. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001265.
71. Haugen IK, Felson D, Abhishek A, et al. Development of radiographic classification criteria for hand osteoarthritis: a methodological report (Phase 2). *RMD Open*. 2022 Feb; 8(1):e002024. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002024.
72. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb; 72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
73. Kloppenburg M, Kroon FPB, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
74. Ariani A, Manara M, Fioravanti A, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis. *Reumatismo*. 2019 Sep 23;71(S1):5-21. doi: 10.4081/reumatismo.2019.1188.
75. Kjeken I, Bordvik DH, Osteras N, et al. Efficacy and safety of non pharmacological, pharmacological and surgical treatments for hand osteoarthritis in 2024: a systematic review. *RMD Open*. 2025 Jan 9;11(1):e004963. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004963.
76. Wang Y, Jones G, Keen HI, et al. Methotrexate to treat hand osteoarthritis with synovitis (METHODS): an Australian, multisite, parallel group, double blind, randomized, placebo controlled trial. *Lancet*. 2023 Nov 11;402(10414):1764-1772. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01572-6. Epub 2023 Oct 12.
77. Алексеева ЛИ, Лила АМ, Таскина ЕА, и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена. Терапия. 2023;1(1):7-22. [Alekseeva LI, Lila AM, Taskina EA, et al. Clinical guidelines (project) for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists. *Terapiya*. 2023;1(1): 7-22. (In Russ.)].
78. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА, и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно практическая ревматология.

2014;52(2):174 7.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double blind randomized placebo controlled trial of symptom and structure modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2 – evaluation of the structure modifying effect of the drug. *Nauchno prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):174 7. (In Russ.)].
79. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА, и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно практическая ревматология.* 2013; 51(5):532 8.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double blind randomized placebo controlled trial of the symptom and structure modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthrosis. Report 1 – evaluation of symptom modifying effect of the drug. Nauchno prakticheskaya revmatologiya. 2013;51(5):532 8. (In Russ.)].
80. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14(4);111-124.
[Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: Evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020; 14(4):111-124. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
81. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Лила АМ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с остеоартритом коленных суставов (сообщение 4). Современная ревматология. 2024;18(4):80-88.
[Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Lila AM. Long-term multicenter observational study of the drug Alflutop in Russia: use in patients with knee osteoarthritis (report 4). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(4):80-88. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-4-80-88.
82. Лила АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2). Современная ревматология. 2023;17(4):75-85.
[Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Multicenter Longitudinal Observational Study Pharmaceuticals Alflutop in Russia (message 2). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023; 17(4):75-85. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023- 4-75-85

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
03.06.2025/18.07.2025/22.07.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (государственное задание № РК 125020501433-4).

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 article was prepared as part of a research project funded by the state assignment №РК 125020501433-4.

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.

Таскина Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8218-3223
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Кашеварова Н.Г. https://orcid.org/0000-0001-8732-2720
Алексеева Л.И. https://orcid.org/0000-0001-7017-0898
Хальметова А.Р. https://orcid.org/0000-0002-0447-4110

CC BY 4.0

Анализ течения иммуновоспалительных ревматических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19): частота обострений и прогностические детерминанты

Абишева С.Т.[1], Лила А.М.[2,3], Руцкая-Морошан К.С.[1]

[1]НАО «Медицинский университет Астана», Астана; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

[1]Республика Казахстан, 010000, Астана, ул. Бейбитшилик, 49А; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

После завершения пандемии COVID-19 вирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать в популяциях, сохраняя влияние на течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Перенесенная коронавирусная инфекция может ассоциироваться с повышением активности ИВРЗ, однако данных о воздействии COVID-19 на течение ревматических заболеваний в отдаленный постинфекционный период недостаточно.

***Цель** исследования – оценка динамики течения ИВРЗ у пациентов, перенесших COVID-19, на основании индивидуального определения индексов активности заболевания через 3, 6 и 12 мес после перенесенной инфекции.*

***Материал и методы.** В ретроспективно-проспективное когортное исследование включено 100 пациентов с ИВРЗ (ревматоидный артрит – РА, – системная красная волчанка, системный склероз и анкилозирующий спондилит), перенесших COVID-19. Активность заболевания определяли с помощью валидированных индексов – DAS28, SLEDAI-2K, модифицированного индекса Валентини и ASDAS. Для статистической обработки данных применяли методы непараметрической статистики и анализ рабочих характеристик (ROC-анализ).*

***Результаты и обсуждение.** Через 3 мес после перенесенного COVID-19 высокая или крайне высокая активность ИВРЗ отмечалась у 51% пациентов, через 12 мес – у 38,8%. У 18% пациентов стабильно высокая активность заболевания сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Высокая активность чаще регистрировалась у пациентов с РА. Факторами риска развития ≥2 эпизодов обострений являлись наличие в анамнезе COVID-19-ассоциированной пневмонии (отношение шансов, ОШ 7,1; 95% доверительный интервал, ДИ 1,6–32,2; p=0,011) и сопутствующая коморбидная патология (ОШ 6,7; 95% ДИ 1,3–34,9; p=0,024). Прогностическая модель показала высокую диагностическую точность: чувствительность – 89,4%, специфичность – 82,5%.*

***Заключение.** Перенесенный COVID-19 ассоциирован с высокой частотой обострений ИВРЗ, особенно в первые месяцы после инфекции. Разработка модели стратификации риска позволяет оптимизировать ведение пациентов в постковидный период.*

***Ключевые слова:** COVID-19; иммуновоспалительные ревматические заболевания; индексы активности; факторы риска; постковидный период.*

Контакты:** Кристина Станиславовна Руцкая-Морошан; **rutskayakristina@gmail.com

***Для цитирования:** Абишева СТ, Лила АМ, Руцкая-Морошан КС. Анализ течения иммуновоспалительных ревматических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19): частота обострений и прогностические детерминанты. Современная ревматология. 2025;19(4):25–31. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-25-31*

Analysis of the course of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases after COVID-19: flare frequency and prognostic determinants

Abisheva S.T.[1], Lila A.M.[2,3], Rutskaya-Moroshan K.S.[1]

[1]Astana Medical University, Astana; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russia, Moscow

[1]49A, Beibitshilik Street, Astana 010000, Kazakhstan; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Even after the end of the COVID-19 pandemic, the SARS-CoV-2 virus continues to circulate in the population and influence the course of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs). Previous COVID-19 infection may be associated with increased IMIRD activity; however, data on the long-term post-infectious impact of COVID-19 on rheumatic disease progression remain limited.

Objective: *To assess dynamics of IMIRDs course in patients with a history of COVID-19, based on individual disease activity indices measured at 3, 6, and 12 months after infection.*

Material and Methods. *A retrospective-prospective cohort study included 100 patients with IMIRDs (rheumatoid arthritis [RA], systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and ankylosing spondylitis) who had experienced COVID-19. Disease activity was assessed using validated indices: DAS28, SLEDAI-2K, modified Valentini index, and ASDAS. Data were analyzed using nonparametric statistical methods and performance analysis (ROC-analysis).*

Results and discussion. *At 3 months post-COVID-19, high or very high disease activity was noted in 51% of patients; at 12 months, activity decreased to 38.8%. Persistent high disease activity was observed in 18% of patients throughout the follow-up period, most commonly in RA patients. Risk factors for experiencing ≥2 disease flares included a history of COVID-19-associated pneumonia (odds ratio [OR] 7.1; 95% confidence interval [CI] 1.6–32.2; p=0.011) and comorbid pathology (OR 6.7; 95% CI 1.3–34.9; p=0.024). The prognostic model demonstrated high diagnostic accuracy: sensitivity 89.4%, specificity 82.5%.*

Conclusions. *Previous COVID-19 infection is associated with a high frequency of IMIRD flares, particularly during the early post-infection months. Development of a risk stratification model may optimize patient management in the post-COVID period.*

Keywords: *COVID-19; immune-mediated inflammatory rheumatic diseases; disease activity indices; risk factors; post-COVID period.*

Contact: *Kristina Stanislavovna Rutskaya-Moroshan;* ***rutskayakristina@gmail.com***

For citation: *Abisheva ST, Lila AM, Rutskaya-Moroshan KS. Analysis of the course of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases after COVID-19: flare frequency and prognostic determinants. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):25–31. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-25-31*

К марту 2025 г. в мире зарегистрировано более 777 млн случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а число летальных исходов превысило 7 млн [1]. Хотя пандемия COVID-19 официально завершена, SARS-CoV-2 продолжает циркулировать, ежедневно вызывая новые случаи заражения. Это подчеркивает важность дальнейшего изучения его влияния на уязвимые группы, включая пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ).

Согласно современным представлениям, патогенез COVID-19 обусловлен дисрегуляцией врожденного и адаптивного иммунитета, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, формированию аутоантител и развитию системного воспаления, особенно выраженного у пациентов с ИВРЗ вследствие исходного нарушения иммунного гомеостаза [2, 3]. Вопросы тяжести течения COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями изучены достаточно полно, однако данные о долгосрочных последствиях инфекции и ее влиянии на активность ИВРЗ остаются ограниченными. Одним из значимых последствий COVID-19 у пациентов с ИВРЗ является постковидный синдром, сопровождающийся астенией, одышкой, когнитивными нарушениями, а также артритом, ассоциированным с вирусной инфекцией. У части больных наблюдается обострение основного заболевания или трансформация недифференцированного артрита в конкретные нозологические формы, что требует тщательной оценки иммунологической активности и дифференциальной диагностики [4].

Несмотря на обширную базу данных об особенностях течения COVID-19 при ИВРЗ, влияние вируса на их дальнейшее развитие остается дискуссионным. Вероятно, пациенты с ИВРЗ после перенесенной инфекции могут испытывать длительное ухудшение самочувствия, что может быть обусловлено как непосредственным воздействием SARS-CoV-2, так и коррекцией либо отменой противоревматической терапии во время и после инфекционного процесса [5–7]. Это подчеркивает важность персонализированного подхода к наблюдению пациентов в ранний и поздний постковидный период. В нашей работе представлены результаты собственного ретроспективно-проспективного когортного наблюдения за пациентами с ИВРЗ, перенесшими COVID-19, с января 2022 г. по январь 2024 г.

Цель исследования – анализ динамики течения ИВРЗ у пациентов, перенесших COVID-19, на основании индивидуального определения индексов активности заболевания через 3, 6 и 12 мес после инфекции.

Материал и методы. Набор пациентов проводился на базе городских поликлиник Астаны (Казахстан) с октября 2021 г. по январь 2023 г. В исследование включены пациенты, находившиеся в «окне» ретроспективно-проспективного наблюдения (3, 6 и 12 мес после перенесенной коронавирусной инфекции), в период с января 2022 г. по январь 2024 г. В эту группу вошли 100 пациентов с ИВРЗ, имеющих один из следующих диагнозов: ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системный склероз (СС) и анкилозирующий спондилит (АС). Все пациенты перенесли COVID-19 и соответствовали установленным критериям включения и исключения.

Критерии включения: перенесенный COVID-19, подтвержденный положительным ПЦР-тестом и/или наличием антител к SARS-CoV-2; верифицированный до коронавирусной инфекции диагноз РА, СКВ, СС или АС, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology); возраст старше 18 лет; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие других ИВРЗ; наличие психических расстройств, затрудняющих адекватную оценку боли и определение активности ИВРЗ; отказ пациента от участия в исследовании; выбытие из исследования по причине смерти, переезда, неявки на осмотр, отказа или иных причин.

У всех пациентов тщательно собирали анамнез заболевания. С использованием единой Казахстанской электронной медицинской информационной платформы Damumed был проведен анализ медицинских карт для уточнения данных о сопутствующей патологии, особенностях течения ИВРЗ и характеристиках перенесенного COVID-19. Среди сопутствующих заболеваний отмечены: хроническая болезнь почек

(ХБП), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, хронические вирусные гепатиты, онкологические заболевания, псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), патология щитовидной железы, хронические обструктивные и интерстициальные заболевания легких, а также сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные (ЦВЗ) заболевания. Кроме того, оценивали данные о диагнозе, продолжительности ИВЗР, дозах глюкокортикоидов (ГК), базисных противовоспалительных (БПВП) и генно-инженерных биологических (ГИБП) препаратах.

Активность ИВРЗ определяли через 3, 6 и 12 мес после COVID-19 во время амбулаторных визитов к ревматологу индивидуально у каждого пациента с помощью суммарных индексов: DAS28 (Disease Activity Score 28) – для РА [8]; SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index в модификации 2K) – для СКВ [9]; модифицированного индекса Валентини – для СС [10]; ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – для АС [11].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS, версия 19.0. Количественные показатели представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также минимального и максимального значений (min–max), качественные показатели – в виде процентного отношения. Для сравнения количественных показателей применялся критерий Манна–Уитни для независимых переменных, для качественных данных – критерий χ^2 Пирсона. Если анализ проводился по небольшому числу переменных (≤5), использовался точный тест Фишера. Для прогнозирования вероятности высокой активности ИВРЗ после COVID-19 был выполнен анализ характеристик рабочей кривой (ROC-анализ). Определяли площадь под кривой (Area Under the Curve, AUC), чувствительность и специфичность различных пороговых значений. Оптимальные пороговые значения рассчитывали с учетом их прогностической ценности, основанной на чувствительности и специфичности. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Исследование было одобрено локальной этической комиссией НАО «Медицинский университет Астана» (протокол № 5 от 31.01.2022). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. В исследование включено 100 пациентов с ИВРЗ (74% женщин и 26% мужчин; соотношение женщин и мужчин – 2,7:1), перенесших COVID-19. Средний возраст больных составил 45,4±12,6 года, 44% пациентов были в возрасте 45–59 лет, 43% – 18–44 лет. Наиболее часто встречался РА (n=43, 43%), реже – АС (n= 25, 25%), СКВ (n=19, 19%) и СС (n=8, 8%).

Положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 в анамнезе имелся у 67 (67%) пациентов. В 15 (15%) случаях заболевание протекало бессимптомно, в 45 (45%) отмечалось легкое течение, в 28 (28%) – средняя степень тяжести, тяжелая форма COVID-19 зарегистрирована в 12 (12%) случаях. У 39% пациентов инфекция протекала с развитием пневмонии, подтвержденной при компьютерной томографии (КТ), у 20% наблюдались осложнения COVID-19. Кроме того, у 31% пациентов присутствовали симптомы, характерные для постковидного синдрома, которые не укладывались в картину основного ИВРЗ, включая аносмию, дизосмию, дисгевзию, когнитивные нарушения, хроническую усталость и одышку.

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=100)
Table 1. Characteristics of patients (n=100)

Показатель	Значение
Пол:	
женский	74 (74,0)
мужской	26 (26,0)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	46,5 [37,0; 53,3]
Возраст, годы:	
18–44	43 (43,0)
45–59	44 (44,0)
60–74	11 (11,0)
75–90	2 (2,0)
ИВРЗ:	
РА	48 (48,0)
АС	25 (25,0)
СКВ	19 (19,0)
СС	8 (8,0)
Длительность ИВРЗ, годы:	
<10	54 (54,0)
>10	46 (46,0)
Терапия БПВП:	
метотрексат	14 (14,0)
лефлуномид	10 (10,0)
микофенолата мофетил	9 (9,0)
сульфасалазин	6 (6,0)
гидроксихлорохин	12 (12,0)
азатиоприн	5 (5,0)
Терапия ГИБП:	
голимумаб	12 (15,0)
адалимумаб	5 (5,0)
тоцилизумаб	4 (4,0)
инфликсимаб	4 (4,0)
Не получали БПВП и ГИБП	19 (19,0)
Терапия ГК, мг/сут:	
<5	15 (12,0)
5–10	36 (36,0)
>10	12 (12,0)
Выбыли из исследования:	
на 3–6-м месяце	5 (5,0)
на 12-м месяце	15 (15,0)
Дополнительные характеристики:	
анемия	34 (34,0)
сопутствующий остеоартрит в анамнезе	48 (48,0)
постковидный синдром	31 (31,0)
осложнения COVID-19	20 (20,0)
пневмония в анамнезе по данным КТ	39 (39,0)

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

У 54 (54%) пациентов длительность ИВРЗ составляла <10 лет, у 46 (46%) – >10 лет. Большинство пациентов (81%) получали БПВП либо ГИБП, 63 (63%) – ГК (табл. 1).

Сопутствующий коморбидный фон имелся у 55 (55%) пациентов. Наиболее часто диагностировались АГ (n=32, 32,0%), легочная патология, включая хроническую обструктивную болезнь легких и бронхиальную астму (n=20, 20,0%), патология щитовидной железы (n=14, 14,0%), СД (n=10, 10,0%). Несколько реже встречались ССЗ (n=9, 9,0%), ожирение (n=8, 8,0%), ВЗК и псориаз (n=5, 5,0%). ЦВЗ и онкологические заболевания выявлены у 2 (2,0%) пациентов, ХБП – у 1 (1,0%; рис. 1).

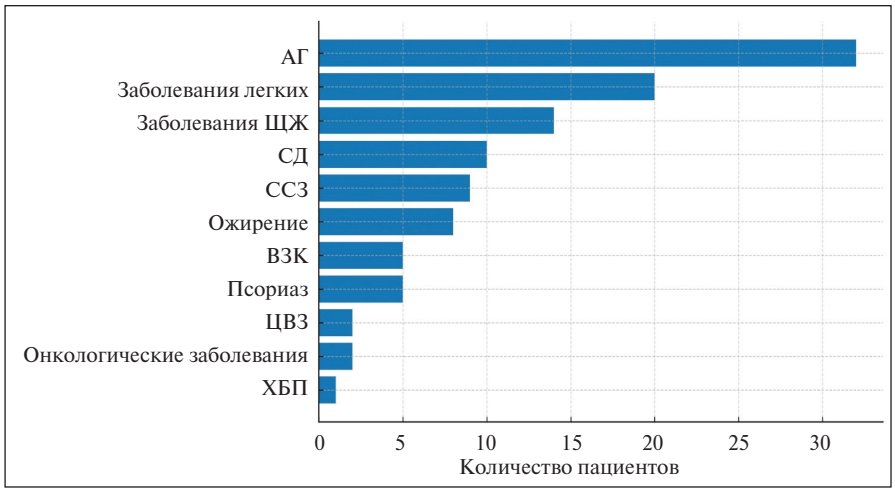


Рис. 1. *Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с ИВРЗ, %. ЩЖ – щитовидная железа*
Fig. 1. *Structure of comorbid conditions in IMIRD patients, %. ЩЖ – thyroid gland*

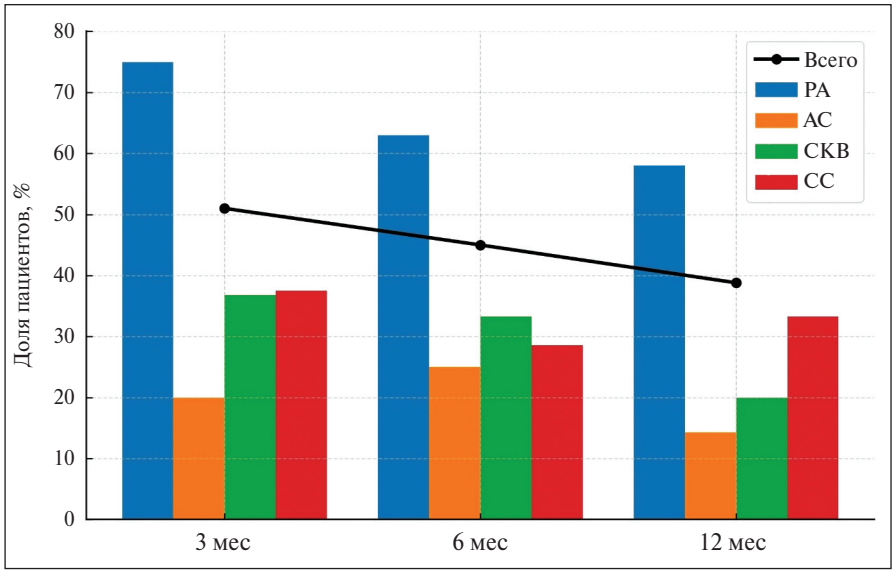


Рис. 2. *Динамика частоты высокой активности ИВРЗ после COVID-19*
Fig. 2. *Dynamics of high disease activity rates in IMIRDs after COVID-19*

Оценка дальнейшего течения ИВРЗ

Наблюдение за пациентами осуществлялось через 3, 6 и 12 мес после COVID-19 для оценки активности ИВРЗ в раннем (до 3 мес) и позднем (более 3 мес) постковидном периоде. Для упрощения интерпретации данных в единые категории были объединены подгруппы пациентов с низкой и умеренной активностью, а также подгруппы с высокой и очень высокой активностью.

Через 3 мес после COVID-19 доля пациентов с высокой и очень высокой активностью ИВРЗ достигала 51,0%. Затем наблюдалась тенденция к снижению ее частоты до 45,0% на 6-м месяце и до 38,8% к 12-му месяцу. Наиболее часто высокая активность заболевания отмечалась у пациентов с РА во все периоды наблюдения (75,0; 63,0; 58,1% соответственно). Наиболее редко высокая активность заболевания выявлялась у пациентов с АС: через 3 мес после COVID-19 – у 20,0%, к концу наблюдения – у 14,3% (рис. 2).

В то же время при СКВ и СС доля пациентов с высокой активностью оставалась сравнительно стабильной. Через 3 мес высокая активность отмечалась у 36,8% пациентов с СКВ и 37,5% с СС, через 6 мес – у 33,3 и 28,6%, а через 12 мес – у 20,0 и 33,3% соответственно. У 18% больных, в том числе у 7% с РА (n=7), у 5% с СКВ (n=5), у 4% с СС (n=4) и у 2% с АС (n=2), высокая активность заболевания сохранялась на протяжении всего наблюдения. В 12% случаев высокая активность наблюдалась через 3 и 6 мес. В этой группе было 5 пациентов с РА, по 3 с СКВ и АС и 1 с СС. У 12% пациентов эпизод обострения ИВРЗ зафиксирован однократно на 3-м месяце. В эту группу вошло 4 пациента с РА и АС, 3 с СКВ и 1 с СС. На 6-м месяце единичный эпизод обострения заболевания зафиксирован у 7% больных (у 5 с РА и у 2 с АС).

Таким образом, полученные данные указывают на высокую частоту обострений ИВРЗ в первые 3 мес после COVID-19 с последующим постепенным снижением активности заболевания к 12-му месяцу. Наиболее часто высокая активность заболевания наблюдалась у пациентов с РА, тогда как при АС течение болезни было относительно стабильным.

Факторы, влияющие на течение ИВРЗ

Пневмония, ассоциированная с COVID-19, в анамнезе явилась значимым фактором риска повторных обострений: при наличии ≥2 ее эпизодов обострения регистрировались у 59,6% пациентов (отношение шансов, ОШ 7,1; 95% доверительный интервал, ДИ 1,6–32,2). Наличие сопутствующих заболеваний также ассоциировалось с повышенным риском повторных обострений (ОШ 6,7; 95% ДИ 1,3–34,9). Остеоартрит, анемия, постковидный синдром и длительность ИВРЗ >10 лет не имели статистически значимой связи с частотой обострений. Возраст пациентов также не оказывал значимого влияния на частоту обострений (p=0,487). Наибольший риск обострений наблюдался у пациентов с РА, которые составляли 64,6% среди пациентов с ≥1 обострением и 78,7% с ≥2 обострениями. Напротив, при АС, СКВ и СС отмечена значительно более низкая вероятность развития обострений.

Таким образом, основными факторами риска ≥2 эпизодов высокой/крайне высокой активности ИВРЗ в постковидном периоде являются COVID-19-ассоциированная пневмония и наличие сопутствующей патологии (табл. 2).

Для оценки прогностической способности модели был проведен ROC-анализ (рис. 3). Площадь под кривой (AUC) составила 0,863 (95% ДИ 0,778–0,947), что соответствует хорошему качеству модели.

Разработанная модель оценки вероятности обострений ИВРЗ в течение 12 мес после COVID-19 позволяет идентифицировать группу пациентов с высоким риском развития рецидивов. Модель обладает высокой прогностической точностью: чувствительность – 89,4%, специфичность – 82,5%, общая диагностическая точность – 86,2% (табл. 3). Таким образом, значимое влияние на вероятность обострений в раннем и позднем постковидном периоде оказывают пневмония, ассоциированная с COVID-19, и наличие сопутствующей коморбидной патологии.

Обсуждение. В нашем исследовании высокая или крайне высокая активность ИВРЗ сохранялась более чем у половины пациентов в течение первых 3 мес после COVID-19, после чего наблюдалось ее снижение к 12-му месяцу. Высокая активность наиболее часто выявлялась у пациентов с РА, тогда как при АС течение заболевания было более стабильным. Это расхождение, вероятно, обусловлено не только различиями в патогенетических механизмах этих ИВРЗ и их чувствительностью к инфекционному триггеру, но и особенностями проводимой противоревматической терапии и ее вариативностью.

Сходные результаты были продемонстрированы в исследовании В.Н. Сороцкой и соавт. [5], в котором оценивалось влияние коронавирусной инфекции на течение РА (n=134). Обострение заболевания в период реконвалесценции наблюдалось у 16 (37,2%) пациентов. Наиболее частыми симптомами постковидного периода были слабость (58,1%), ухудшение памяти (44,2%), снижение трудоспособности (34,9%), головная боль (25,6%) и тахикардия (25,6%). Примечательно, что более половины пациентов, перенесших COVID-19, не принимали БПВП в среднем в течение 46 дней.

Таблица 2. Факторы риска, влияющие на обострения ИВРЗ в раннем и позднем постковидном периоде
Table 2. Risk factors of IMIRD flare in the early and late post-COVID period

Факторы риска	Пациенты с ≥2 обострениями, n, (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Пневмония при COVID-19	28 (59,6)	7,1 (1,6–32,2)	0,011
Коморбидный фон	35 (74,5)	6,7 (1,3–34,9)	0,024
Наличие остеоартрита	22 (46,8)	0,5 (0,1–1,9)	0,308
Наличие анемии	13 (27,7)	0,3 (0,1–1,6)	0,165
Постковидный синдром	13 (27,7)	1,1 (0,2–4,7)	0,922
Длительность ИВРЗ >10 лет	24 (51,1)	0,6 (0,1–2,6)	0,471
РА	37 (78,7)		
АС	4 (8,5)	0,018 (0–0,2)	<0,001
СКВ	4 (8,5)	0,013 (0–0,1)	<0,001
СС	2 (4,3)	0,026 (0–0,4)	0,008

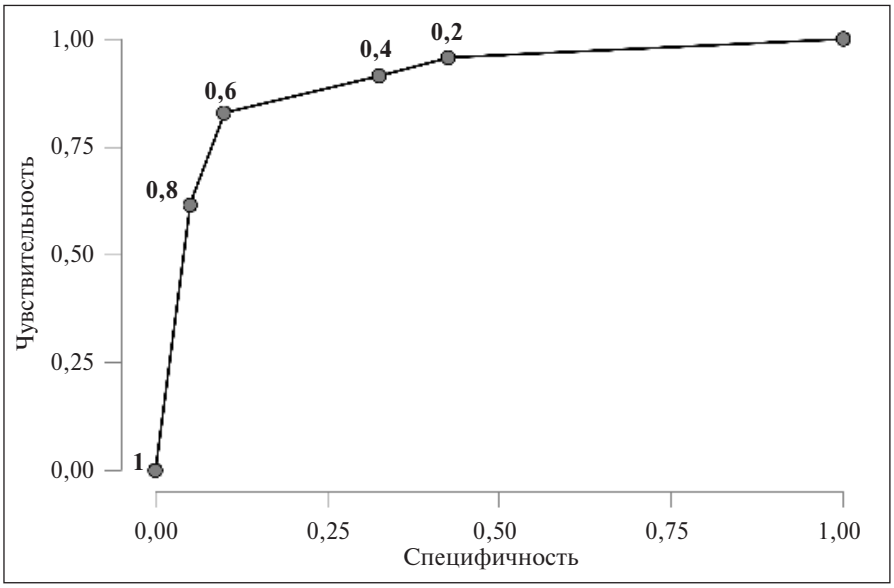


Рис. 3. *ROC-анализ модели прогнозирования обострений ИВРЗ после COVID-19*
Fig. 3. *ROC analysis of the flare prediction model in IMIRDs post-COVID*

Сходные данные представлены зарубежными авторами. Так, M. Di Iorio и соавт. [6], наблюдавшие 134 пациентов с ИВЗР, перенесших COVID-19, зарегистрировали обострения у 41% из них. Из 127 пациентов 51% прерывали прием БПВП после инфицирования COVID-19, а 56–77% изменили схему терапии. Индекс активности ИВРЗ был статистически значимо выше по сравнению с таковым до инфицирования SARS-CoV-2 (в среднем 6,6±2,9 против 7,6±2,3; p<0,001), что указывает на неблагоприятное влияние перенесенной инфекции на течение ревматической патологии.

Одним из недостатков нашего исследования являлось отсутствие детального анализа изменений в приеме БПВП и ГИБП в острый период инфекции. Однако выявленная частота дальнейших обострений ИВРЗ была сопоставима с данными других исследований, что подтверждает значимость полученных результатов. Указанные выше работы подчеркивают, что дополнительным отягощающим фактором, способствующим обострению ИВРЗ, являлось прекращение антиревматической терапии – как по инициативе пациента, так и по рекомендации врача в условиях дефицита узкоспециализированной помощи.

Среди ограничений нашего исследования следует назвать малый размер выборки, отсутствие контрольной группы, а также ретроспективный анализ факторов риска повторных обострений. Дополнительным ограничением является отсутствие данных о степени активности ИВРЗ до перенесенного COVID-19, что затрудняет достоверную интерпретацию роли самой инфекции как фактора обострения. Однако выявленная

Таблица 3. Данные ROC-анализа
Table 3. ROC analysis results

Переменная	Значение	95% ДИ
Чувствительность, %	89,36	76,90–96,45
Специфичность, %	82,50	67,22–92,66
Положительный коэффициент правдоподобия	5,11	2,59–10,08
Отрицательный коэффициент правдоподобия	0,13	0,06–0,30
Распространенность заболевания, %	54,02	43,00–64,77
Положительная прогностическая ценность, %	85,71	75,24–92,21
Отрицательная прогностическая ценность, %	86,84	74,01–93,87
Точность, %	86,21	77,15–92,66

связь перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, и повышенной частоты обострений ИВРЗ указывает на вероятную тригтерную роль тяжелого течения инфекции в активации воспалительного процесса. Это подчеркивает клиническую значимость COVID-19 как потенциального модифицирующего фактора в течении ревматических заболеваний.

По данным систематического обзора, в пандемию COVID-19 значительная часть ревматологов принимала решение о снижении дозы или частоты приема ГК, а также о замене, модификации либо полной отмене терапии БПВП [12]. В другом систематическом обзоре [13] анализировалась приверженность пациентов противоревматической терапии: нарушение режима ее проведения отмечалось в 6,5–34,2% случаев, а полная отмена – в 2–31,4%. При этом около 23–56% врачей сообщали о снижении дозы ГК и выражали нежелание инициировать терапию ГИБП или БПВП. В исследовании, проведенном во Франции [7], 19 (63,4%) пациентов, перенесших COVID-19, сообщили об увеличении активности ИВРЗ после модификации терапии. Эти данные подчеркивают важность соблюдения клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИВРЗ в период COVID-19 [14], поскольку необоснованная модификация либо отмена терапии может приводить к обострению системного заболевания, увеличению потребности в ГК и, как следствие, повышению риска инфицирования и тяжелому течению SARS-CoV-2, формируя «порочный круг».

Стоит отметить, что в нашем исследовании высокая активность ИВРЗ к 12-му месяцу сохранялась у 38,8% больных. У 18% пациентов активность болезни оставалась стабильно высокой на протяжении всего периода исследования. Анализ их анамнеза показал, что во многих случаях уже с момента дебюта заболевание отличалось высокой активностью, требовавшей неоднократной коррекции схем терапии. Полученные данные подчеркивают, что COVID-19 может выступать важным триггером усиления активности ИВРЗ, особенно у пациентов с исходно трудно контролируемым течением заболевания.

Отягощающим фактором выявления истинных обострений является то, что некоторые симптомы «long-COVID-19» могут имитировать и маскироваться под признаки обострения ИВРЗ и наоборот [15], существенно затрудняя интерпретацию клинической картины, особенно в раннем постковидном периоде. Тем не менее использование специализированных индексов активности ИВРЗ в нашем исследовании позволило в определенной степени нивелировать риск диагностических ошибок. Учитывая гетерогенность симптоматики и возможное наложение вирус-индуцированного воспаления на аутоиммунные процессы, в рутинной практике целесообразно сочетать определение суммарных индексов активности с динамическим мониторингом лабораторных маркеров воспаления и параметров иммунного ответа.

Заключение. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что риск высокой активности ИВРЗ после COVID-19 определяется особенностями конкретной нозологической формы заболевания и наличием факторов высокого риска, включая пневмонию, ассоциированную с COVID-19, и коморбидный фон. У таких пациентов отмечалось более частое сохранение или повторное нарастание активности заболевания, особенно в первые полгода наблюдения.

Разработанная модель оценки риска обострений ИВРЗ в постковидный период позволяет на раннем этапе стратифицировать пациентов по уровню риска, что может способствовать своевременной коррекции и оптимизации тактики терапии в постковидный период. Дальнейшие исследования с более широкой выборкой и усовершенствованным дизайном позволят уточнить выявленные закономерности и повысить точность разработанной прогностической модели.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c
2. Белов БС, Каратеев АЕ. COVID-19: новый вызов ревматологам. Современная ревматология. 2020;14(2):110-116.
[Belov BS, Karateev AE. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):110-116. (In Russ.)].
doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-110-116
3. Ruscitti P, Conforti A, Cipriani P, et al. Pathogenic implications, incidence, and outcomes of COVID-19 in autoimmune inflammatory joint diseases and autoinflammatory disorders. *Adv Rheumatol.* 2021 Jul 8;61(1):45. doi: 10.1186/s42358-021-00204-5.
4. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Саранцева ЛЕ и др. Оценка влияния новой коронавирусной инфекции на клиническое течение ревматических заболеваний в реальной клинической практике. Медицинский алфавит. 2023;(9):7-16.
[Mazurov VI, Belyaeva IB, Sarantseva LE, et al. Assessment of the impact of the new coronavirus infection on the clinical course of rheumatic diseases in real clinical practice. *Meditsinskii alfavit.* 2023;(9):7-16. (In Russ.)].
5. Сороцкая ВН, Плахова АО, Халмурадова ББ и др. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2):157-161.
[Sorotskaya VN, Plakhova AO, Khalmuradova BB, et al. The effect of COVID-19 coronavirus infection on the course of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(2):157-161. (In Russ.)].
6. Di Iorio M, Cook CE, Vanni KMM, et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare,

and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Aug:55:152025. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152025. Epub 2022 May 18.
7. Costantino F, Bahier L, Tarancon LC, et al. COVID-19 in French patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: Clinical features, risk factors and treatment adherence. *Joint Bone Spine*. 2021 Jan;88(1): 105095. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105095. Epub 2020 Nov 2.
8. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009 Nov;35(4): 745-57, vii-viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009. 10.001.
9. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 May;50(5): 982-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq376. Epub 2011 Jan 18.
10. Старовойтова МН, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Использование международного индекса для оценки активности системной склеродермии. Современная ревматология. 2013;7(1):34-40. [Starovoitova MN, Anan'eva LP, Koneva OA, et al. Use of the international systemic scleroderma activity index. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013; 7(1):34-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2365
11. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
12. Schlegel M, Bachmann S. Influence of the COVID-19 Pandemic on Medical Management and on Healthcare Delivery of Immune-Mediated Rheumatic and Musculoskeletal Diseases during the First Pandemic Period February to July 2020: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Apr 4;60(4):596. doi: 10.3390/medicina60040596.
13. Rebi N, Park JY, Garg R, et al. Rapid Review of Medication Taking (Adherence) Among Patients With Rheumatic Diseases During the COVID-19 Pandemic. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Dec;74(12):1961-1969. doi: 10.1002/acr.24744. Epub 2022 Aug 22.
14. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-inflammatory rheumatic diseases. Recommendations of the All-Russian Public organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):239-254. (In Russ.)].
15. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev*. 2021 Sep;20(9): 102883. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102883. Epub 2021 Jul 5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.04.2025/19.06.2025/23.06.2025

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.

Абишева С.Т. https://orcid.org/0000-0001-6260-8220
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Руцкая-Морошан К.С. https://orcid.org/0000-0002-9324-8720

CC BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом у пациентов с активным псориатическим артритом в условиях реальной клинической практики: промежуточные результаты пострегистрационного исследования безопасности BCD-085-NIS-03/SIRIUS

Коротаева Т.В.[1], Притуло О.А.[2], Несмеянова О.Б.[3], Зиганшин О.Р.[4], Русакова Л.Л.[5], Жугрова Е.С.[6], Марусенко И.М.[7], Мироненко О.Н.[8]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь; [3]ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; [4]ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Челябинск; [5]ГБУЗ «Брянский областной кожно-венерологический диспансер», Брянск; [6]ООО «Медико-санитарная часть № 157», Санкт-Петербург; [7]ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск; [8]ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 295007, Симферополь, просп. Академика Вернадского, 4; [3]Росия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; [4]Россия, 454048, Челябинск, ул. Яблочкина, 24; [5]Россия, 241001, Брянск, Авиационный пер., 2; [6]Россия, 196066, Санкт-Петербург, Варшавская ул., 100А; [7]Россия, 185910, Петрозаводск, просп. Ленина, 33; [8]Россия, 119571, Москва, просп. Вернадского, 82, стр. 1

Цель *исследования – оценка эффективности, безопасности и удержания на терапии нетакимабом (НТК) у пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА) в условиях реальной клинической практики к неделе 52 наблюдения.*

Материал и методы. *В наблюдательное проспективное когортное исследование включено 149 пациентов с активным ПсА, которые получали терапию НТК в реальной практике в соответствии с клиническими рекомендациями. На момент оценки данных (21.04.2025) медиана длительности наблюдения составила 63 нед (мин.–макс. – 22–117 нед). Первичной конечной точкой являлась длительность удержания пациентов на терапии НТК. Для оценки безопасности и переносимости терапии регистрировались нежелательные явления (НЯ).*

Результаты и обсуждение. *К неделе 52 удержание на терапии НТК составило 96,0%. К моменту текущего анализа лечение НТК завершили 12 (8,1%) из 149 пациентов, 9 из них по причине отсутствия эффекта. К неделе 52 наблюдения было зарегистрировано 2 НЯ, из которых только 1 было расценено как связанное с применением НТК.*

Заключение. *В течение 1 года наблюдения продемонстрированы высокий уровень удержания на терапии НТК, эффективность и приемлемый профиль безопасности препарата у пациентов с ПсА в реальной клинической практике.*

Ключевые слова: *псориатический артрит; интерлейкин 17А; моноклональное антитело; нетакимаб.*

Контакты: *Татьяна Викторовна Коротаева;* ***tatianakorotaeva@googlemail.com***

Для цитирования: *Коротаева ТВ, Притуло ОА, Несмеянова ОБ, Зиганшин ОР, Русакова ЛЛ, Жугрова ЕС, Марусенко ИМ, Мироненко ОН. Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом у пациентов с активным псориатическим артритом в условиях реальной клинической практики: промежуточные результаты пострегистрационного исследования безопасности BCD-085-NIS-03/SIRIUS. Современная ревматология. 2025;19(4):32–39. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-32-39*

Efficacy, safety, and treatment persistence of netakimab in patients with active psoriatic arthritis in real-world clinical practice: interim results of the post-marketing safety study BCD-085-NIS-03/SIRIUS

Korotaeva T.V.[1], Pritulo O.A.[2], Nesmeyanova O.B.[3], Ziganshin O.R.[4], Rusakova L.L.[5], Zhugrova E.S.[6], Marusenko I.M.[7], Mironenko O.N.[8]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; [3]Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; [4]Chelyabinsk Regional Dermatovenerologic

Dispensary, Chelyabinsk; [5]Bryansk Regional Dispensary of Dermatology and Venereology, Bryansk; [6]"Medical Unit No. 157" LLC, St. Petersburg; [7]Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; [8]Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

[1]34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]4, Akademika Vernadskogo Avenue, Simferopol 295007, Russia; [3]70, Vorovskogo Street, Chelyabinsk 454048, Russia; [4]24, Yablochkina Street, Chelyabinsk 454048, Russia; [5]2, Aviatsionny Lane, Bryansk 241001, Russia; [6]100A, Varshavskaya Street, St. Petersburg 196066, Russia; [7]33, Lenina Avenue, Petrozavodsk 185910, Russia; [8]82, Vernadskogo Avenue, Build. 1, Moscow 119571, Russia

Objective: *to evaluate the efficacy, safety, and treatment persistence of netakimab (NTK) in patients with active psoriatic arthritis (PsA) in real-world clinical practice at 52 weeks of follow-up.*

Material and methods. *This observational prospective cohort study included 149 patients with active PsA receiving NTK treatment in accordance with clinical guidelines. As of the data cut-off (April 21, 2025), the median follow-up duration was 63 weeks (range: 22–117 weeks). The primary endpoint was treatment persistence with NTK. Safety and tolerability were assessed through the documentation of adverse events (AEs).*

Results and discussion. *By week 52, treatment persistence with NTK reached 96.0%. At the time of analysis, 12 (8.1%) out of 149 patients had discontinued NTK, with lack of efficacy reported in 9 cases. By week 52, only 2 AEs had been recorded, and just 1 was considered related to NTK.*

Conclusion. *Over the 1-year observation period, NTK demonstrated a high treatment persistence rate, efficacy, and an acceptable safety profile in patients with PsA in real-world clinical practice.*

Keywords: *psoriatic arthritis; interleukin-17A; monoclonal antibody; netakimab.*

Contact: *Tatyana Viktorovna Korotaeva;* ***tatianakorotaeva@googlemail.com***

For citation: *Korotaeva TV, Prityulo OA, Nesmeyanova OB, Ziganshin OR, Rusakova LL, Zhugrova ES, Marusenko IM, Mironenko ON. Efficacy, safety, and treatment persistence of netakimab in patients with active psoriatic arthritis in real-world clinical practice: interim results of the post-marketing safety study BCD-085-NIS-03/SIRIUS. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4)32–39. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-10.14412/1996-7012-2025-4-32-39*

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое развивается у трети больных псориазом (ПсО). При ПсА наблюдается воспаление периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также структур аксиального скелета – тел позвонков (спондилит) и крестцово-подвздошных сочленений (сакроилиит) [1, 2].

Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); синтетические базисные противовоспалительные препараты – сБПВП: метотрексат (МТ), сульфасалазин, лефлуномид; генно-инженерные биологические препараты – ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНОα), ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 12/23, иИЛ23, иИЛ17А и таргетные сБПВП (тсБПВП), которые ингибируют Янус-киназы (иJAK) или фосфодиэстеразу 4. Согласно обновленным российским клиническим рекомендациям 2024 г. [1], ГИБП (иИЛ или иФНОα) назначают больным ПсА при недостаточной эффективности ранее проводившейся терапии сБПВП, в том числе пациентам с периферическим артритом, острым множественным дактилитом с функциональными нарушениями, не достигшим ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне лечения сБПВП и внутрисуставного введения глюкокортикоидов (ГК) в течение 3–6 мес; пациентам с множественным энтезитом с функциональными нарушениями при отсутствии эффекта НПВП и противоревматических препаратов в сочетании с внутрисуставным введением ГК в течение 4–12 нед; пациентам с активным спондилитом с функциональными нарушениями при отсутствии эффекта НПВП и сБПВП в течение 4–12 нед [1].

Интерлейкин (ИЛ)17 – провоспалительный цитокин, который играет важную роль в патогенезе ряда инфекционных, аутоиммунных (ревматоидный артрит, ПсО) и некоторых онкологических заболеваний [3]. В последние годы было разработано и представлено на фармацевтическом рынке большое число иИЛ17 с различными путями введения [4]. Показана эффективность применения иИЛ17, включая нетакимаб (НТК), в лечении различных ревматических заболеваний [4–12]. Препарат Эфлейра® (международное непатентованное наименование: нетакимаб) – высокогуманизированное моноклональное антитело к ИЛ17. Эффективность НТК для лечения ПсА была подтверждена в клиническом исследовании III фазы (BCD-085-8/PATERA). В этой работе продемонстрирован благоприятный профиль безопасности НТК при долговременном применении на протяжении 3 лет. Клинический эффект длительно сохранялся без выраженной потери ответа у большинства пациентов [5].

Результаты клинических исследований, полученные на тщательно отобранной ограниченной популяции пациентов, зачастую имеют недостаток внешней валидности (не могут быть обобщены) для реальной популяции [13]. Пациенты, которые получают лечение вне клинических исследований, могут представлять собой более разнородную группу, иметь большее число коморбидных заболеваний [14, 15]. Кроме того, в реальной практике может нарушаться режим введения препарата, что способно влиять на его конечную эффективность и безопасность [15]. Для получения данных о безопасности НТК, особенно для выявления редких или отсроченных неблагоприятных реакций (НР) [13], при использовании в максимально широкой популяции больных, в том числе с коморбидными соматическими заболеваниями (относительными противопоказаниями для применения НТК), а также для оценки длительности выживаемости терапии НТК и его эффективности в условиях повседневной клинической практики было запланировано данное наблюдательное исследование.

Цель исследования – оценка эффективности, безопасности и удержания на терапии НТК у пациентов с активным ПсА в условиях реальной клинической практики к неделе 52 наблюдения.

Материал и методы. Исследование носило неинтервенционный наблюдательный характер, поэтому составления протокола лечения или предписаний по ведению пациентов не требовалось. Пациенты получали медицинскую помощь, включая препарат НТК, в соответствии с реальной клинической практикой лечения ПсА в Российской Федерации. Препарат НТК назначали по зарегистрированному показанию ПсА, согласно общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) [16], при этом пациент получал не менее 1 введения НТК до включения в исследование и терапию НТК не более 12 нед до момента подписания информированного согласия. Участие пациента в исследовании не должно было влиять на характер и объем проводимой терапии.

В соответствии с зарегистрированным показанием НТК для лечения активного ПсА применяется в режиме монотерапии или в комбинации с МТ при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендуемая доза – 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) каждая. Препарат вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 нед до недели 10 включительно. Далее с недели 14 препарат вводится в дозе 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) каждая 1 раз в 4 нед. Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении НТК 1 раз в 4 нед можно назначать его 1 раз в 2 нед [16].

Общая запланированная продолжительность терапии составляет 104 нед. На момент написания отчета, положенного в основу данной статьи, медиана длительности наблюдения составила 63 нед (мин.–макс. 24–117 нед), промежуточный анализ был выполнен по данным, полученным за 52 нед после начала лечения НТК. Итоговый анализ будет проведен после завершения всеми пациентами наблюдения на неделе 104.

Исследование предполагает 6 обязательных визитов: визит 1 – включение в исследование (данные об активности заболевания вносились ретроспективно на момент начала терапии НТК); визиты 2, 3, 4, 5 и 6 запланированы при ориентировочной длительностью терапии 12, 24, 52, 76 и 104 нед соответственно; визит 6 – плановое завершение участия в исследовании. В случае выбывания пациента из исследования предусмотрен обязательный очный или заочный визит, во время которого должны быть указаны дата последнего введения препарата и причина выведения пациента из исследования.

Помимо обязательных, допускались дополнительные визиты при необходимости оценки вновь возникших симптомов основного или сопутствующих заболеваний, нежелательных явлений (НЯ) и других клинически значимых ситуаций. Число дополнительных визитов не ограничивалось и определялось лечащим врачом.

Вся популяция для анализа (full analysis set, FAS) составляла 149 пациентов, отобранных в исследование. Включали пациентов в возрасте ≥18 лет на момент подписания информированного согласия с установленным диагнозом ПсА по классификационным критериям ПсА (Classification criteria for psoriatic arthritis, CASPAR). Активность ПсА оценивалась до начала терапии НТК по индексу активности ПсА (Disease Activity Psoriatic arthritis, DAPSA), индексу оценки активности анкилозирующего спондилита – АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) для пациентов с воспалительной болью в спине, площади пораженной поверхности тела (Body Surface Area, BSA), индексу энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI), счету дактилита, счету припухших (ЧПС) / болезненных (ЧБС) суставов (66/68). Перед назначением НТК проводился документально подтвержденный скрининг для исключения у пациентов клинически значимых инфекций (туберкулез, вирус иммунодефицита человека – ВИЧ, – вирусные гепатиты В и С), согласно клиническим рекомендациям.

Первичная конечная точка исследования – длительность удержания на терапии (выживаемость терапии) НТК. Дополнительными конечными точками были показатели ак-

Показатели активности заболевания на начало терапии НТК (n=149)
Disease activity indicators at initiation of NTK therapy (n=149)

Показатель	Значение
Распространенность ПсО по индексу BSA:	
M±SD	38,4±30,1
мин.–макс.	0–100
Me [25-й; 75-й перцентили]	40 [10; 64]
BSA=0, n (%)	8 (5,4)
BSA <3, n (%)	18 (12,1)
ЧБС:	
M±SD	15,4±12,4
мин.–макс.	0–52
Me [25-й; 75-й перцентили]	11 [4; 25]
ЧПС:	
M±SD	10,6±10,1
мин.–макс.	0–38
Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [2; 18]
Индекс DAPSA:	
M±SD	37,07±23,85
мин.–макс.	4,1–106,9
Me [25-й; 75-й перцентили]	32,2 [16,0; 56,9]
н.д.	4
ремиссия (DAPSA ≤4)	0
Активность ПсА по DAPSA, n (%):	
низкая (4<DAPSA ≤14)	31 (21,4)
умеренная (14<DAPSA ≤28)	34 (23,4)
высокая (DAPSA>28)	80 (55,2)
н.д.	4
Оценка энтезита по LEI:	
M±SD	1,7±1,8
мин.–макс.	0–6
Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 3]
LEI=0, n (%)	67 (45,0)
Оценка боли по ВАШ, мм:	
M±SD	47,4±24,6
мин.–макс.	0–100
Me [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 67]
н.д.	3
Оценка дактилита:	
M±SD	2,7±4,1
мин.–макс.	0–18
Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 4]
Отсутствие дактилита, n (%)	80 (53,7)

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала; н.д. – пропущенные значения.

тивности заболевания, оцениваемые на неделях 12, 24, 52, 76, 104 терапии НТК (см. таблицу). Для оценки безопасности и переносимости терапии НТК регистрировали долю пациентов с НР, долю пациентов с НЯ 3–5-й степени по Общей терминологии критериев НЯ (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 5.0, долю пациентов, прекративших участие в исследовании по причинам, не связанным с безопасностью и эффективностью НТК.

В настоящей работе приведены результаты по конечным точкам до недели 52 включительно. Приверженность лечению в данном неинтервенционном исследовании не оценивалась.

Статистический анализ данных. Для описания категориальных переменных были использованы следующие характеристики: количество наблюдений в каждой категории (*n*) / общее количество наблюдений без пропусков по данному показателю (*N*), доля *n* от *N* в %, а также количество пропущенных значений (н.д.), если они были. Для описания количественных данных использованы следующие характеристики: среднее значение со стандартным отклонением (M±SD), минимум (мин.), максимум (макс.), медиана с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также количество пропущенных значений (Н.д.), если они были.

Удержание на терапии НТК оценивалось методом Каплана–Мейера для времени до события «прекращение терапии НТК». Длительность терапии рассчитывалась как период от даты первого введения НТК до даты последнего введения НТК в рамках исследования. 95% доверительный интервал (ДИ) для оценки Каплана–Мейера рассчитывался методом Гринвуда с логарифмическим преобразованием. Сравнение выживаемости терапии между группами осуществлялось с помощью логрангового критерия.

Поскольку в условиях реальной клинической практики для некоторых пациентов могут наблюдаться значительные отклонения от примерного расписания визитов, заложенного в протоколе исследования (пациент к соответствующему визиту имеет существенно бо́льшую или меньшую длительность терапии НТК по сравнению с протоколом), в оценке средних показателей эффективности при заданной длительности терапии НТК учитывали фактическую, а не плановую длительность терапии на момент оценки для соответствующего визита. Это обусловило выбор подхода к оценке средних показателей эффективности с помощью регрессионных моделей для зависимости значений от длительности терапии НТК вместо оценки средних арифметических значений на момент отдельных визитов, как это принято в клинических исследованиях, а доли пациентов с определенным уровнем активности заболевания – с помощью модели Маркова.

Анализ был выполнен с использованием языка программирования R v.4.3.1. Уровень значимости был выбран равным 0,05 (5%), статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы.

Результаты. Женщины составили половину (50,3%) пациентов, включенных в анализ. Возраст пациентов достигал в среднем 47±11 лет, индекс массы тела – 27,8±4,7 кг/м², длительность заболевания от появления первых симптомов до начала терапии НТК – 14,5±10,3 года, а с момента установления диагноза ПсА – 7,5±6,3 года. Активность заболевания к началу терапии НТК представлена в таблице. Большинство пациентов имели высокую и очень высокую активность ПсА и распространенный ПсО гладкой кожи.

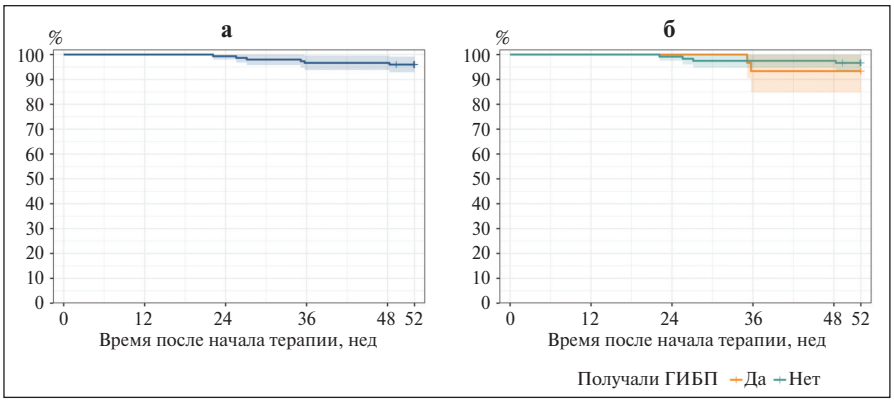


Рис. 1. *Удержание на терапии НТК в целом (а) и в зависимости от опыта предшествующей терапии ГИБП (б), %*

Fig. 1. *Treatment persistence with NTK overall (a) and by prior biologic DMARD (bDMARD) exposure (b), %*

Подавляющему большинству пациентов (79,9%) ранее не назначали ГИБП. Из 30 пациентов, имевших предшествующий опыт применения ГИБП, 24 (80%) получали ГИБП только одного класса.

Первичная конечная точка

Кривая Каплана–Мейера для удержания на терапии НТК в целом и в зависимости от опыта предшествующей терапии ГИБП представлена на рис. 1.

К неделе 52 удержание на терапии НТК составило 96,0% (95% ДИ 92,9–99,2), у пациентов, ранее получавших ГИБП, – 93,3% (95% ДИ 84,8–100,0), у пациентов, не имевших опыта терапии этими препаратами, – 96,6% (95% ДИ 93,5–99,9). Статистически значимых различий в выживаемости терапии НТК за 52 нед терапии между этими группами не выявлено (p=0,42).

Всего к моменту проведения промежуточного анализа терапию НТК прекратили 12 (8,1%) из 149 включенных в исследование пациентов. Медиана (мин.–макс.) длительности терапии НТК до ее прекращения у этих пациентов составила 51,7 (22,1–102,9) нед. У 9 (75,0%) из 12 прекративших лечение пациентов причиной отмены НТК стало отсутствие эффекта, у 1 (8,3%) – отсутствие препарата, у оставшихся 2 (16,7%) – иные причины.

Динамика различных показателей эффективности терапии НТК из числа дополнительных конечных точек представлена на рис. 2.

За время терапии НТК значения индексов BSA и DAPSA, ЧБС и ЧПС, выраженность боли по ВАШ, оценка энтезита и дактилита существенно снизились.

К неделе 52 доля пациентов, достигших ремиссии (DAPSA≤4) или низкой активности ПсА (DAPSA≤14), составила 34,8% (95% ДИ 27,7–42,6) и 75,1% (95% ДИ 68,7–80,9), доля пациентов без поражения кожи (BSA=0) или с легким поражением кожи (BSA <3) – 59,5% (95% ДИ 51,7–66,0) и 72,7% (95% ДИ 65,6–78,4) соответственно.

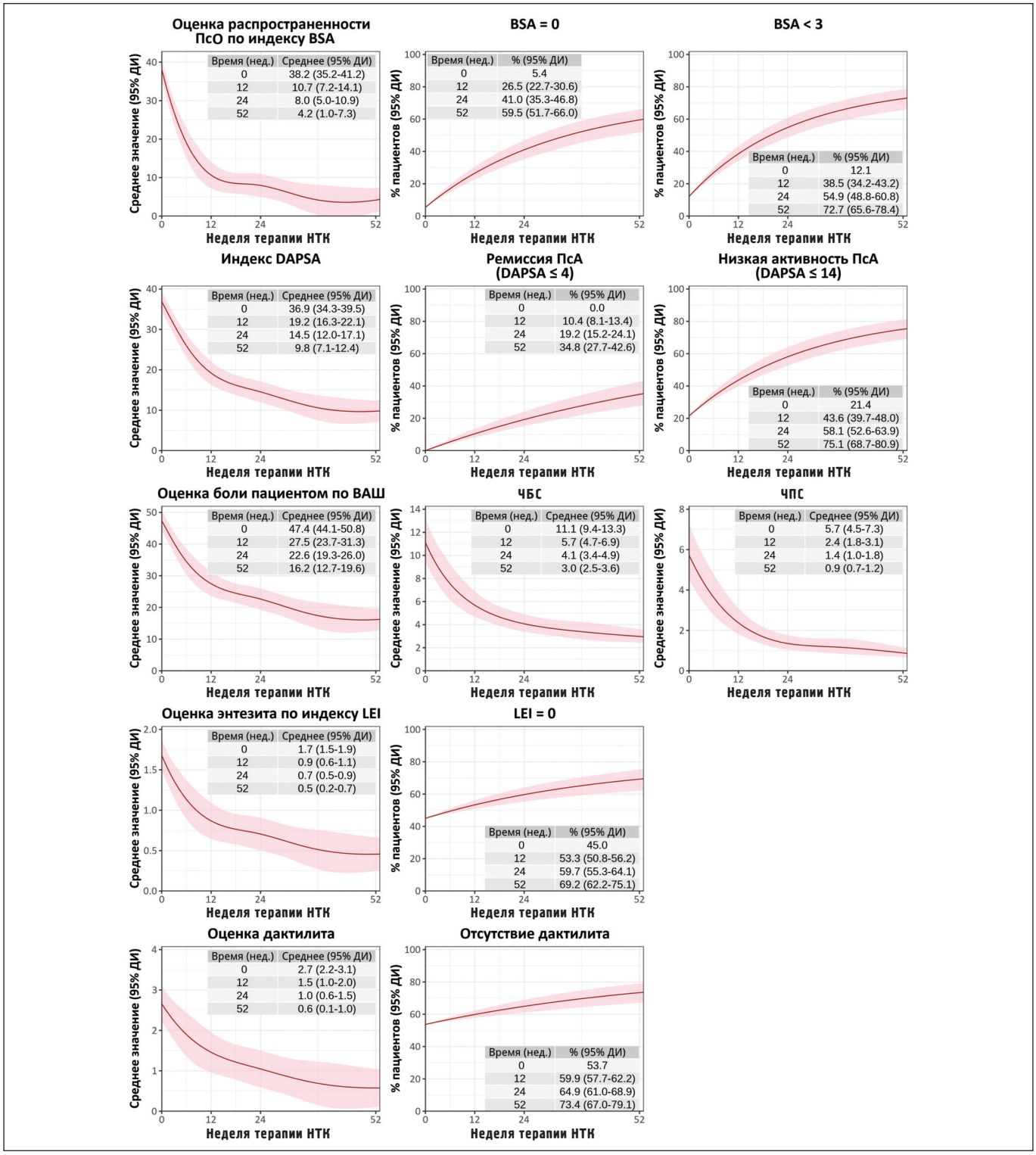


Рис. 2. *Динамика показателей активности заболевания по различным доменам на терапии НТК.*
***Примечание**. Средние значения количественных признаков на момент начала терапии НТК могут отличаться от значений, приведенных в таблице, поскольку первые являются предсказанными значениями по результатам оценки регрессионной модели со смешанными эффектами при нулевой длительности терапии НТК, а вторые получены как средние арифметические значения по данным на момент визита 1*

Fig. 2. *Dynamics of disease activity indicators across various domains during NTK therapy.*
***Note:** Mean values of quantitative indicators at the initiation of NTK therapy may differ from those presented in Table, as the former are predicted values derived from a mixed-effects regression model at zero treatment duration, while the latter are arithmetic means based on data from visit 1*

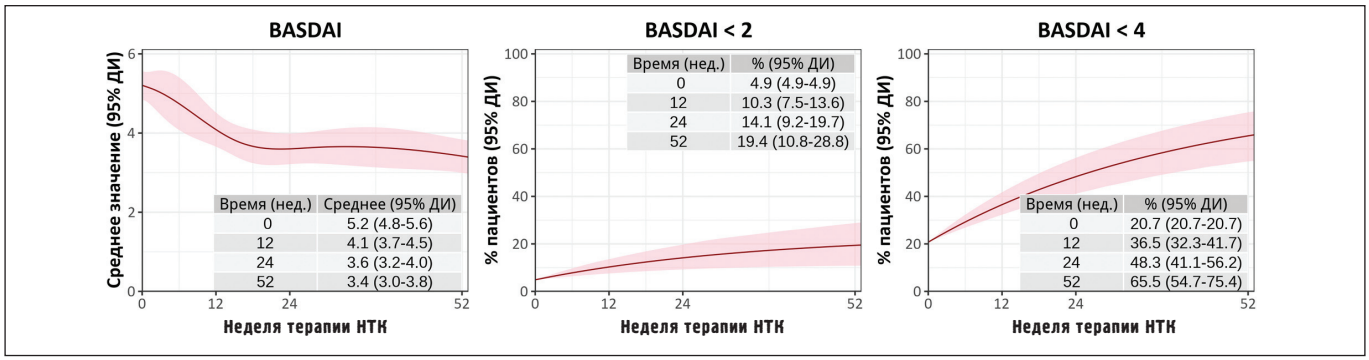


Рис. 3. *Динамика индекса BASDAI на фоне терапии НТК у пациентов, исходно имевших воспалительную боль в спине*
Fig. 3. *Dynamics of BASDAI scores during NTK therapy in patients who initially reported inflammatory back pain*

У пациентов с воспалительной болью в спине на начало терапии НТК (n=97) наблюдалось улучшение по индексу BASDAI: 65,5% (95% ДИ 54,7–75,4) из них достигли низкой активности ПсА к неделе 52 (рис. 3).

В среднем на начало терапии у пациентов, не получавших ранее ГИБП, по сравнению с теми, кому уже назначали такую терапию, было выше значение BSA (40,9±30,2 и 28,4±28,2 соответственно), в то время как другие показатели активности различались незначительно. К неделе 12 средние значения BSA в группах практически сравнялись, а к неделе 52 доля пациентов с BSA=0 в группе, не получавшей ранее ГИБП, превысила таковую в группе с опытом предшествующей терапии ГИБП (соответственно 63,5 и 41,1%). Динамика остальных показателей в группах существенно не различалась.

К моменту проведения промежуточного анализа было зарегистрировано 2 НЯ: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Степень тяжести по CTCAE для обоих НЯ была равна 2. Таким образом, к моменту проведения промежуточного анализа в исследовании не зарегистрировано НЯ 3–5-й степени по CTCAE версии 5.0. Связь с исследуемым препаратом для повышения АЛТ была определена как возможная, для ОРВИ – как сомнительная. Согласно протоколу, НЯ относятся к НР, т. е. связаны с препаратом, если существует хотя бы минимальная возможность наличия такой причинно-следственной связи. Степень связи включает категории «определенная», «вероятная» и «возможная». Таким образом, повышение уровня АЛТ должно быть отнесено к НР, а доля пациентов с НР составляет 0,67% (1/149).

Обсуждение. Выживаемость терапии является важнейшим показателем долгосрочной эффективности и безопасности препарата [17]. По данным недавнего обзора M. Jasmen и соавт. [17], у пациентов с ПсА выживаемость терапии ГИБП в течение 1 года варьировалась от 37 до 73%. В частности, для иФНОα удержание на терапии через 1 год колебалось от 32 до 85%, для иИЛ12/23 и иИЛ23 – от 25 до 89%, для иИЛ17 и иJAK – от 51 до 77%. В испанской наблюдательной когорте выживаемость терапии иИЛ17А секукинумабом (СЕК) в дозе 150/300 мг и иксекизумабом (ИКСЕ) в течение 1 года была чуть выше 80% [18]. В наблюдении J. Weddell и соавт. [19] выживаемость иИЛ17А СЕК и ИКСЕ у 228 пациентов с аксиальным спондилоартритом и ПсА через 12 мес составила 69%, а через 24 мес. – 60%.

Ранее эффективность и безопасность НТК в условиях реальной клинической практики уже оценивались в ряде работ [9, 20, 21]. Результаты промежуточного анализа данных настоящего наблюдательного исследования свидетельствуют о высокой выживаемости терапии НТК. К неделе 52 лечения удержание на терапии составляло 96,0% (95% ДИ 92,9–99,2), что превышает значения, полученные в наблюдательных исследованиях для других представителей класса иИЛ17 (СЕК, ИКСЕ). Также зарегистрированное нами снижение индексов DAPSA и BASDAI у пациентов с ПсА на фоне терапии НТК согласуется с данными предыдущих исследований, проводившихся в условиях реальной клинической практики [20, 21].

В работе Ш. Эрдеса и соавт. [9], включавшей пациентов с АС, к концу 52 нед терапии лечение НТК продолжали 90,4% (95% ДИ 85,4–95,7%). Как и в промежуточных данных настоящего исследования, удержание на терапии НТК у пациентов с АС было схожим для разных линий терапии. НТК был эффективен и у получавших, и у не получавших ранее ГИБП больных АС. В неинтервенционном наблюдательном исследовании BCD-085-NIS-01 (ORION) НТК также продемонстрировал высокую эффективность и выживаемость терапии у пациентов с ПсО, как получавших, так и не получавших ранее ГИБП, в том числе иИЛ17 [22].

В настоящем исследовании показан хороший профиль безопасности НТК, что согласуется с результатами ранее проведенных работ [5, 7–9, 11, 12, 21]. За 52 нед терапии НТК зарегистрированы 2 НЯ, из которых только 1 (повышение уровня АЛТ) было расценено как связанное с препаратом. Повышение уровня АЛТ является известной НР НТК и описано в текущей ОХЛП препарата [16].

Заключение. К неделе 52 удержание на терапии НТК составило 96,0% (95% ДИ 92,9–99,2). При анализе групп пациентов в зависимости от предшествующего опыта применения ГИБП по данному параметру статистически значимых различий не выявлено. Большинство пациентов (75%) через 1 год после начала терапии НТК достигли ремиссии или низкой активности заболевания, независимо от опыта предшествующей терапии ГИБП. За период наблюдения зарегистрировано 2 НЯ, из которых только 1 расценено как связанное с препаратом. Таким образом, промежуточные результаты исследования BCD-085-NIS-03 продемонстрировали высокий уровень эффективности и безопасности иИЛ17А НТК в лечении пациентов с активным ПсА в реальной клинической практике. Результаты более длительного наблюдения будут представлены после завершения исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/562_3
2. Krakowski P, Gerkowicz A, Pietrzak A, et al. Psoriatic arthritis – new perspectives. *Arch Med Sci*. 2019 May;15(3):580-589. doi: 10.5114/aoms.2018.77725.
3. Saran A, Nishizaki D, Lippman SM, et al. Interleukin-17: A pleiotropic cytokine implicated in inflammatory, infectious, and malignant disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2025 Jun:83:35-44. doi: 10.1016/j.cytogfr.2025.01.002. Epub 2025 Jan 23.
4. Kim D, Yang S, Gill M, et al. Next-Generation Anti-IL-17 Agents for Psoriatic Disease: A Pipeline Review. *Am J Clin Dermatol*. 2025 May;26(3):307-320. doi: 10.1007/s40257-025-00928-w.
5. Коротаева ТВ, Мазуров ВИ, Лила АМ и др. Нетакимаб для лечения псориатического артрита: результаты 3 лет исследования фазы III BCD085-8/PATERA. Современная ревматология. 2024;18(4):33–42. [Korotaeva TV, Mazurov V., Lila AM, et al. Netakimab for the treatment of psoriatic arthritis: 3-year results of the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):33-42. (In Russ.)]. doi.:10.14412/1996-7012-2024-4-33-42
6. He C, Xue C, Zhu G, Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Aug;46(4):895-906. doi: 10.1111/jcpt.13416.
7. Puig L, Bakulev AL, Kokhan MM, et al. Efficacy and Safety of Netakimab, A Novel Anti-IL-17 Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Results of A 54-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled PLANETA Clinical Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Aug; 11(4):1319-1332. doi: 10.1007/s13555-021-00554-4.
8. Erdes S, Nasonov E, Kunder E, et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jan-Feb;38(1):27-34.
9. Эрдес Ш, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ и др.Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA. Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):700-710 [Erdes Sh, Mazurov VI, Gaydukova IZ, et al. Realworld retention rate, effectiveness, and safety of netakimab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: First year results of the LIBRA post-registration safety study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61(6):700-710 (In Russ.)].
10. Wang P, Zhang S, Hu B, et al. Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8): 3053-3065. doi: 10.1007/s10067-020-05545-y
11. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Современная ревматология. 2024;18(1):35-46. [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaydukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):35-46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-35-46.
12. Бакулев АЛ, Самцов АВ, Кубанов АА и др. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):54-64. [Bakulev AL, Samtsov AV, Kubanov AA, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-ext. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(3):54–64 (In Russ.)].
13. Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Oct 1;57(57 Suppl 7):vii54-vii58. doi: 10.1093/rheumatology/key109.
14. Сомов ДВ, Андрияшкина ДЮ, Кондрашов АА и др. Коморбидная патология при псориатическом артрите. Русский медицинский журнал. 2023;(10):4-7. [Somov DV, Andriyashkina DYu, Kondrashov AA, et al. Comorbidities in psoriatic arth-ritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2023; (10):4-7 (In Russ.)].
15. Мешков АД, Остапенко ВС, Пыхтина ВС. Эффективность и безопасность иксекизумаба при лечении спондилоартритов в реальной клинической практике. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2023;7(3):137-43. [Meshkov AD, Ostapenko VS, Pykhtina VS. The efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of spondyloarthritis under the conditions of real clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2023; 7(3):137-143 (In Russ.)].
16. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC
17. Jasmen M, Garcia D, Ibanez S, Diaz P. The Persistence of Biologic Therapies for Psoriatic Arthritis: A Narrative Review. *J Clin Rheumatol*. 2025 Apr 1;31(3):107-116. doi: 10.1097/RHU.0000000000002159
18. Joven B, Manteca CF, Rubio E, et al. Real-World Persistence and Treatment Patterns in Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Anti-IL17 Therapy in Spain: The PerfIL-17 Study. *Adv Ther*. 2023 Dec; 40(12):5415-5431. doi: 10.1007/s12325-023-02693-w.
19. Weddell J, Din NRA, Harrison SR, et al. Real-world experience of IL-17Ai drug survival in a large cohort of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Adv Pract*. 2024 Feb 15;8(1):rkae018. doi: 10.1093/rap/rkae018
20. Мешков АД, Воробьева НМ, Остапенко ВС и др. Опыт применения нетакимаба для лечения спондилоартритов в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2023;95(12):1172-1178. [Meshkov AD, Vorobyeva NM, Ostapenko VS, et al. Real-world experience with netakimab in the treatment of spondyloarthritis. *Terapevticheskii Arkhiv* 2023;95(12):1172-1178. (In Russ.)].
21. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Применение нетакимаба для лечения анкилозирующего спондилита и псориатического спондилита в реальной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2023;19(29):8-14. [Karateev DE, Luchikhina EL. Use of netakimab for the treatment of ankylosing spondylitis and psoriatic spondylitis in real clinical practice. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023; 19(29):8-14. (In Russ.)].
22. Бакулев АЛ, Притуло ОА, Кунцевич ЖС и др. Эффективность и безопасность терапии нетакимабом у пациентов среднетяжелым и тяжелым псориазом в реальной клинической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):84-95. [Bakulev AL, Pritulo OA, Kuntsevich ZhS, et al. Efficacy and safety of netakimab therapy in patients with moderate to severe psoriasis in real clinical practice. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):84-95. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.06.2025/28.07.2025/31.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется АО «Биокад».

Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в сборе данных, разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

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

Коротаева Т.В. https://orcid.org/0000-0003-0579-1131
Притуло О.А. https://orcid.org/0000-0001-6515-1924
Несмеянова О.Б. https://orcid.org/0000-0002-5599-8248
Зиганшин О.Р. https://orcid.org/0000-0002-5857-0319
Русакова Л.Л. https://orcid.org/0000-0001-7849-2015
Жугрова Е.С. https://orcid.org/0000-0002-8622-5205
Марусенко И.М. https://orcid.org/0000-0001-5407-2622
Мироненко О.Н. https://orcid.org/0000-0001-8952-8386

CC BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Минеральная плотность кости, трабекулярный костный индекс и мочевая кислота у больных ревматоидным артритом

Козырева М.В., Добровольская О.В., Демин Н.В., Торопцова Н.В.

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

Цель *исследования – оценить минеральную плотность кости (МПК), трабекулярный костный индекс (ТКИ) и их связь с уровнем мочевой кислоты (МК) у женщин с ревматоидным артритом (РА).*

Материал и методы. *В исследование включено 165 женщин с подтвержденным диагнозом РА (медиана возраста – 63,0 [54,0; 68,0] года). Проведено клинико-лабораторное обследование, в том числе определение уровня МК в сыворотке крови и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с оценкой МПК в поясничном отделе позвоночника ($L_{I–IV}$), шейке бедра (ШБ) и общего показателя бедра (ОПБ). У всех пациенток на основании измерения МПК $L_{I–IV}$ определен ТКИ.*

Результаты и обсуждение. *Средний уровень МК у обследованных составил 265,9±73,2 мкмоль/л. Установлена позитивная корреляция МПК по ОПБ и негативная корреляция ТКИ с уровнем МК (r=0,18, p=0,023 и r= -0,25, p=0,001 соответственно). В многофакторном регрессионном анализе у пациенток в постменопаузе выявлена независимая связь МПК во всех областях измерения и ТКИ с уровнем МК (p<0,05), у женщин в пременопаузе значимая ассоциация между МПК, ТКИ и уровнем МК не обнаружена.*

Заключение. *У пациенток в постменопаузе с РА продемонстрирована позитивная независимая связь уровня МК с МПК и негативная – с ТКИ. Для фертильных женщин такой взаимосвязи не выявлено.*

Ключевые слова: *минеральная плотность кости; трабекулярный костный индекс; мочевая кислота; ревматоидный артрит.*

Контакты: *Ольга Валерьевна Добровольская;* ***olgavdobr@mail.ru***

Для цитирования: *Козырева МВ, Добровольская ОВ, Демин НВ, Торопцова НВ. Минеральная плотность кости, трабекулярный костный индекс и мочевая кислота у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2025;19(4):40–45. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-40-45*

Bone mineral density, trabecular bone score, and uric acid in patients with rheumatoid arthritis

Kozyreva M.V., Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Toroptsova N.V.

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

Objective: *to assess bone mineral density (BMD), trabecular bone score (TBS), and their relationship with serum uric acid (UA) levels in women with rheumatoid arthritis (RA).*

Material and methods. *The study included 165 women with confirmed RA (median age 63.0 [54.0; 68.0] years). All participants underwent clinical and laboratory evaluation, including serum UA level measurement and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to assess BMD at the lumbar spine (L_{I-IV}), femoral neck (FN), and total hip (TH). TBS was determined for all patients based on L_{I-IV} BMD measurements.*

Results and discussion. *The mean UA level was 265.9±73.2 μmol/L. A positive correlation was observed between UA level and BMD at the TH (r=0.18, p=0.023), and a negative correlation was found between UA level and TBS (r=-0.25, p=0.001). In multivariate regression analysis, a significant independent association of UA level with both BMD across all measured sites and TBS was identified in postmenopausal women (p<0.05). No significant associations were observed in premenopausal women.*

Conclusion. *In postmenopausal women with RA, serum UA levels showed a positive independent association with BMD and a negative association with TBS. No such relationship was observed in women of reproductive age.*

Keywords: *bone mineral density; trabecular bone score; uric acid; rheumatoid arthritis.*

Contact: *Olga Valeryevna Dobrovolskaya;* ***olgavdobr@mail.ru***

For citation: *Kozyreva MV, Dobrovolskaya OV, Demin NV, Toroptsova NV. Bone mineral density, trabecular bone score, and uric acid in patients with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):40–45. (In Russ.). https://doi.org/ 10.14412/1996-7012-2025-4-40-45*

Двумя составляющими остеопороза (ОП) как системного заболевания скелета являются снижение минеральной плотности кости (МПК) и нарушение внутренней структуры костной ткани, ее микроархитектоники. И если в реальной клинической практике МПК давно и успешно определяется в первую очередь с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA), то микроархитектоника костной ткани до недавнего времени оценивалась только с использованием инвазивного метода (гистоморфометрия биоптата гребня подвздошной кости) или дорогостоящей и сложной в интерпретации количественной компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Поэтому изучение внутренней структуры кости было прерогативой фундаментальных научных работ. Сегодня получить представление о внутренней структуре кости можно, не прибегая к сложным и дорогостоящим процедурам. С этой целью разработан трабекулярный костный индекс (ТКИ) – неинвазивный расчетный способ определения качества костной ткани с помощью сканов поясничного отдела позвоночника ($L_{I–IV}$), полученных при стандартной DXA. Данная методика хорошо изучена у женщин в постменопаузе и может применяться для коррекции прогнозирования 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью инструмента FRAX [1]. В настоящее время проводятся исследования информативности ТКИ при вторичном ОП, развившемся на фоне различных заболеваний, в том числе у пациентов с ревматической патологией. Однако результаты этих исследований весьма неоднозначны [2–4].

В фокусе внимания исследователей остается выявление связей между состоянием кости и различными биомаркерами. Так, на протяжении ряда лет активно изучается значение мочевой кислоты (МК) в патогенезе ОП, возможное ее влияние на клетки костной ткани и МПК. И хотя показана позитивная связь между уровнем МК и величиной МПК [5, 6], некоторыми авторами признается неоднозначная роль МК и в реакциях, вызванных окислительным стрессом, и в ее непосредственном воздействии на МПК. Также противоречивы данные о связи МК с ОП и низкоэнергетическими переломами [7, 8].

В ряде исследований, посвященных изучению ассоциации МПК и МК, представлены данные о связи МК с ТКИ [9]. Подобные данные у больных с ревматическими заболеваниями практически отсутствуют, что требует отдельного анализа.

Цель исследования – оценить МПК, ТКИ и их связь с уровнем МК у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включены женщины с диагнозом РА, соответствующим критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), в возрасте 40–75 лет, обратившиеся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: невозможность проведения денситометрического обследования хотя бы в одном отделе осевого скелета вследствие наличия эндопротезов тазобедренных суставов и металлоконструкций в поясничном отделе позвоночника; эндокринные заболевания с доказанным отрицательным влиянием на костную ткань (первичный гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гипертиреоз), перекрестные аутоиммунные ревматические синдромы, подагра, прием препаратов, влияющих на метаболизм и выведение МК (аллопуринол, фебуксостат, диуретики); хронические заболевания печени, хронические воспалительные заболевания кишечника; хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин; диспансерное наблюдение онкологом.

Работа проводилась в рамках поисковой научной темы НИИР им. В.А. Насоновой, получившей одобрение локального комитета по этике.

Помимо стандартного клинического обследования, у всех пациенток определяли уровень МК (анализатор Cobas C311, Roche) и проводили DXA (денситометр Lunar Prodigy GE, США) для оценки МПК. Критерием гиперурикемии (ГУ) являлся уровень МК ≥360 мкмоль/л. DXA выполнялась по стандартному протоколу измерения МПК в $L_{I–IV}$ и проксимальном отделе бедра, в котором анализировали общий показатель бедра (ОПБ) и показатель шейки бедра (ШБ). Состояние кости оценивалось по абсолютному значению МПК (в г/см^2), Т- или Z-критерию в зависимости от менструального статуса и по ТКИ, который определяли с помощью программного обеспечения TBS Insight версии 3.0 (Med-Imaps, Франция). При значениях Т-критерия ≤-2,5 стандартных отклонений (СО) у женщин в постменопаузе или Z-критерия <-2,0 СО у женщин с сохраненным менструальным циклом диагностировали ОП. ТКИ ≥1,31 расценивался как норма, 1,23<ТКИ<1,31 – как частично деградированная трабекулярная ткань, ТКИ ≤1,23 – как деградированная трабекулярная ткань [10].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft, США). Применялась описательная статистика: непрерывные переменные были представлены с использованием средних значений со стандартным отклонением (M±SD) или медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]) для нормально распределенных величин и для величин с ассимметричным распределением соответственно. Категориальные переменные выражали в абсолютных значениях и относительных частотах (n, %). Сравнительный анализ проводился с применением Т-теста Стьюдента и U-теста Манна–Уитни в зависимости от соответствия изучаемого признака закону нормального распределения. Для оценки ассоциативных связей между различными параметрами использовали корреляционный анализ по Спирмену (r-коэффициент корреляции) и линейный однофакторный и многофакторный регрессионный анализы (коэффициент регрессии β и стандартная ошибка оценки – standard error of estimate, SEE). Многофакторная регрессия проведена прямым пошаговым методом. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Обследовано 165 женщин с РА, 84,8% из которых были в постменопаузальном периоде. Медиана длительности РА составила 8 лет, глюкокортикоиды (ГК) принимали 54,5% пациенток, средняя длительность приема ГК – 3 года, а их средняя суточная доза – 5 мг в преднизолоновом эквиваленте (табл. 1). Частота ОП хотя бы в одной области измерения – 41,2%, в том числе в $L_{I–IV}$ – 29,1%, в ШБ – 23,0%, по ОПБ – 12,7%. Деградированная микроархитектура кости выявлена с помощью ТКИ у 35,2% пациенток.

Уровень МК в обследованной группе составил в среднем 265,9±73,2 мкмоль/л. ГУ выявлена у 19 (11,5%) пациенток. Показатели МПК в разных отделах скелета и ТКИ в зависимости от наличия ГУ представлены в табл. 2. Пациентки с ГУ имели значимо более высокую МПК в $L_{I–IV}$ и по ОПБ, в

Таблица 1. Характеристика больных (n=165)
Table 1. Characteristics of patients (n=165)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	63,0 [54,0; 68,0]
Пациентки в постменопаузе, n (%)	140 (84,8)
ИМТ, кг/м^2, Me [25-й; 75-й перцентили]	25,4 [22,4; 29,1]
Курение, n (%)	27 (16,4)
Суточное потребление кальция с пищей, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	607,2 [446,7; 788,0]
Переломы в анамнезе, n (%)	47 (28,5)
Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [3,5; 13,0]
РФ+, n (%)	132 (80,0)
АЦЦП+, n (%)	119 (76,2)*
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	22 [13; 36]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [1,4; 12,2]
DAS28, M±SD	4,93±1,17
Прием ГК, n (%)	90 (54,5)
Длительность приема ГК, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [1,5; 7,0]
Средняя суточная доза ГК, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [1,25; 7,5]
БПВП, n (%)	131 (79,4)
ГИБП, n (%)	53 (32,1)
МПК $L_{I–IV}$, г/см^2, M±SD	1,030±0,212
МПК$_{ШБ}$, г/см^2, M±SD	0,804±0,142
МПК$_{ОПБ}$, г/см^2, M±SD	0,849±0,153
ТКИ, M±SD	1,28±0,14
ТКИ ≥1,31, n (%)	71 (43,0)
1,31<ТКИ>1,23, n (%)	36 (21,8)
ТКИ ≤1,23, n (%)	58 (35,2)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 (Disease Activity Score 28) – индекс оценки активности РА в 28 суставах; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты. * – уровнь АЦЦП определен у 156 пациенток.

то время как МПК в ШБ и ТКИ при наличии и отсутствии ГУ значимо не различались. Частота ОП в разных отделах скелета также не различалась в зависимости от уровня МК.

Корреляционный анализ выявил значимые положительные связи МПК в различных отделах скелета с возрастом, ИМТ и клиренсом креатинина. Кроме того, МПК в ШБ коррелировала с СОЭ и уровнем АЦЦП. Значение ТКИ было связано с возрастом и клиренсом креатинина. Установлено, что МПК по ОПБ позитивно, а ТКИ негативно коррелировали с уровнем МК (табл. 3).

При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа подтверждена положительная взаимосвязь уровня МК с МПК$_{ОПБ}$ и отрицательная с ТКИ. В дальнейшем пациентки были разделены на подгруппы в зависимости от наличия постменопаузы. Показано, что у женщин в пременопаузе не было значимой связи уровня МК с МПК во всех областях измерения, а также с ТКИ, в то время как у женщин в постменопаузе обнаружена значимая связь между этими показателями (табл. 4).

Для подтверждения ассоциации уровня МК с МПК и ТКИ проведен регрессионный анализ с включением в качестве ковариат возраста, ИМТ и клиренса креатинина. В обследованной группе в целом не выявлено связи между МПК$_{L1–IV}$ и уровнем МК (β=0,12, p=0,107); обнаружена позитивная корреляция между МПК$_{ОПБ}$ и уровнем МК (β=0,16, p=0,029). Для МПК$_{ШБ}$ в качестве ковариат также были добавлены СОЭ и уровень АЦЦП, при этом значимая связь с уровнем МК не установлена (β=-0,01, p=0,880). ТКИ с поправкой на

Таблица 2. МПК и ТКИ в зависимости от наличия ГУ
Table 2. BMD and TBS depending on the presence of hyperuricemia

Показатель	Уровень МК		p
	<360 мкмоль/л (n=146)	360 мкмоль/л (n=19)	
$L_{I–IV}$:			
МПК, г/см², M±SD	1,015±0,199	1,149±0,268	**0,009**
Т-критерий, СО, Me [25-й; 75-й перцентили]	-1,6 [-2,7; 0,0]	-0,7 [-1,5; -0,7]	**0,035**
ОП, n (%)	46 (31,5)	2 (10,5)	0,058
ШБ:			
МПК, г/см², M±SD	0,801±0,135	0,835±0,188	0,319
Т-критерий, СО, Me [25-й; 75-й перцентили]	-1,8 [-2,4; -1,0]	-2,0 [-2,3; -0,5]	0,777
ОП, n (%)	34 (23,3)	4 (21,0)	0,828
ОПБ:			
МПК, г/см², M±SD	0,840±0,137	0,917±0,233	**0,038**
Т-критерий, СО, Me [25-й; 75-й перцентили]	-1,5 [-2,1; -0,6]	-1,1 [-2,1; 0,1]	0,058
ОП, n (%)	19 (13,0)	2 (10,5)	0,760
ТКИ, M±SD	1,28±0,14	1,25±0,11	0,204
ТКИ ≥1,31, n (%)	66 (45,2)	5 (26,3)	
1,31<ТКИ>1,23, n (%)	30 (20,5)	6 (31,6)	0,269
ТКИ ≤1,23, n (%)	50 (34,2)	8 (42,1)	

возраст и клиренс креатинина показал независимую негативную связь с уровнем МК (β=-0,16, p=0,032).

При субанализе, проведенном у женщин в постменопаузе с включением перечисленных выше ковариат, выявлена независимая корреляция уровня МК с МПК в $L_{I–IV}$ (β=0,18, p=0,021), $МПК_{ОПБ}$ (β=0,19, p=0,016) и ТКИ (β=-0,19, p=0,027). Связь уровня МК с $МПК_{ШБ}$ не обнаружена (β=-0,02, p=0,800).

У женщин в пременопаузе связи уровня МК с МПК во всех отделах и ТКИ не установлено (p>0,05).

Обсуждение. Представленное исследование является одним из первых в России, в котором анализируется связь МПК и ТКИ с уровнем МК у больных РА. В нашу работу были включены женщины старше 40 лет с РА, не имевшие других заболеваний с известным отрицательным влиянием на костную ткань. В данной когорте мы отметили значимую взаимосвязь уровня МК с МПК только по ОПБ, при этом не обнаружено ассоциации между этими показателями у женщин в пременопаузе, в то время как у пациенток в постменопаузе имелась значимая взаимосвязь уровня МК с МПК во всех отделах скелета. S. Hermann и соавт. [11] не установлено ассоциации МК с МПК у женщин с РА в постменопаузе, хотя отмечена обратная связь уровня МК с МПК у пациенток с сохраненной функцией яичников. Однако, как признали сами авторы, выборка женщин в пременопаузе была небольшой (9,6%), что потенциально могло привести к смещению результатов и меньшей надежности выводов.

В исследовании корейских авторов линейный регрессионный анализ показал, что у женщин в постменопаузе с РА бо́льшие значения МК сыворотки крови были независимо связаны с более высокой МПК в ШБ и по ОПБ, а с $L_{I–IV}$ такая связь не выявлена [12]. В работе S. Kim и соавт. [13] также наблюдалась позитивная корреляция между уровнем МК и МПК.

По данным ряда авторов, в популяции МПК позитивно коррелирует с ТКИ как в $L_{I–IV}$, так и в бедренной кости [14, 15] и, следовательно, можно ожидать что при хроническом воспалении, вызванном РА, негативно влияющем на костную ткань и приводящем к уменьшению МПК, ТКИ также может оказаться сниженным. Действительно, в обследованной нами когорте более чем у 35% женщин трабекулярная ткань была деградированной, а еще почти у 22% – частично деградированной.

Средний уровень МК у женщин с РА составил 265,9 мкмоль/л, и частота ГУ была небольшой (11,5%). В исследовании H.N. Lee и соавт. [12] у женщин с РА в постменопаузе уровень МК также оказался невысоким – 237 мкмоль/л. В многофакторном линейном регрессионном анализе авторами установлена независимая значимая связь уровня МК с МПК в ШБ и по ОПБ, но не в $L_{I–IV}$.

Мы также обнаружили значимую позитивную связь уровня МК с МПК по ОПБ, а в области $L_{I–IV}$ наблюдалась только тенденция к прямой корреляции (p=0,066). Можно было ожидать, что ТКИ будет аналогичным образом связан с уровнем МК, однако корреляция оказалась обратной (r=-0,25; p=0,001). Эти данные согласуются с результатами, полученными Y. Li и соавт. [9], которые провели субанализ базы данных NHANES (The National Health And Nutrition Examination Survey, 2005–2008). Были отобраны данные почти 6 тыс. участников исследования. В анализ не включали лиц с РА, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, онкологическими заболеваниями, а также получавших бисфосфонаты, аллопуринол, диуретики и ГК. Были выделены четыре группы по квартилям уровня

Таблица 3. Корреляция МПК и ТКИ с уровнем МК
Table 3. Correlation of BMD and TBS with serum uric acid levels

Показатель	r	p
МПК $L_{I–IV}$	0,14	0,066
$МПК_{ШБ}$	0,06	0,454
$МПК_{ОПБ}$	0,18	**0,023**
ТКИ	-0,25	**0,001**

Таблица 4. Взаимосвязь уровня МК с МПК и ТКИ (однофакторная линейная регрессия)
Table 4. Association between serum uric acid level and BMD/TBS (univariate linear regression)

Показатель	Вся группа		Пациентки с РА			
			в пременопаузе		в постменопаузе	
	β (SEE)	p	β (SEE)	p	β (SEE)	p
МПК $L_{I–IV}$	0,14 (0,08)	0,066	-0,08 (0,21)	0,714	0,30 (0,08)	**<0,001**
МПК$_{шб}$	0,06 (0,08)	0,454	0,15 (0,21)	0,493	0,18 (0,08)	**0,032**
МПК$_{опб}$	0,18 (0,08)	**0,023**	0,17(0,21)	0,437	0,28 (0,08)	**0,001**
ТКИ	-0,25 (0,08)	**0,002**	-0,05 (0,21)	0,821	-0,18 (0,08)	**0,036**

МК и проведен ковариационный анализ с учетом факторов, которые могли повлиять на связь между МК и ТКИ, в том числе в качестве ковариат во всех моделях рассматривались возраст и ИМТ. Самый высокий ТКИ был в группе с 1-м квартилем уровня МК, а самый низкий – в группе с 4-м квартилем, т. е. с самым высоким уровнем МК (p<0,001). Значимая отрицательная связь между ТКИ и концентрацией МК выявлена во всех линейных регрессионных моделях независимо от коррекции ковариат. При анализе в подгруппах наиболее сильная обратная связь между ТКИ и уровнем МК установлена у женщин 40–60 лет.

M.R. Senosi и соавт. [16] проанализировали ассоциацию ТКИ с различными клинико-лабораторными параметрами у пациентов с РА и установили негативную корреляцию ТКИ с уровнем МК (r=-0,32, p=0,001), а также с длительностью заболевания. В то же время мы не выявили связи ТКИ с длительностью РА.

Заключение. У женщин с РА в постменопаузе имеется значимая независимая позитивная корреляция МПК с уровнем МК и негативная – с ТКИ. У пациенток с РА в пременопаузе связь между МПК, ТКИ и уровнем МК не выявлена.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015 Sep:78: 216-24. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.016. Epub 2015 May 16.
2. Boutaibi H, Azzouzi H, Chennouf F, Ichchou L. Association between trabecular bone score, 10-year probability risk for fracture, and vertebral fractures in rheumatoid arthritis. *Bone Rep*. 2024 Sep 23:23:101806. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101806. eCollection 2024 Dec.
3. Kim D, Cho SK, Kim JY, et al. Association between trabecular bone score and risk factors for fractures in Korean female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016 Jul;26(4):540-5. doi: 10.3109/14397595.2015.1101212. Epub 2015 Nov 7.
4. Lee KA, Kim HJ, Kim HS. Comparison of predictive value of FRAX, trabecular bone score, and bone mineral density for vertebral fractures in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 13;102(2):e32580. doi: 10.1097/MD.0000000000032580.
5. Chen F, Wang Y, Guo Y, et al. Specific higher levels of serum uric acid might have a protective effect on bone mineral density within a Chinese population over 60 years old: a cross-sectional study from northeast China. *Clin Interv Aging*. 2019 Jun 12:14:1065-1073. doi: 10.2147/CIA.S186500. eCollection 2019.
6. Wang R, Gao Y, Wang P, et al. Association between serum uric acid and bone mineral density in males from NHANES 2011-2020. *Sci Rep*. 2024 Feb 21;14(1):4292. doi: 10.1038/s41598-024-52147-8.
7. Lin KM, Lu CL, Hung KC, et al. The Paradoxical Role of Uric Acid in Osteoporosis. *Nutrients*. 2019 Sep 5;11(9):2111. doi: 10.3390/nu11092111.
8. Robles-Rivera K, Argoty-Pantoja AD, Hidalgo-Bravo A, et al. Uric Acid Levels Are Associated with Bone Mineral Density in Mexican Populations: A Longitudinal Study. *Nutrients*. 2022 Oct 12;14(20):4245. doi: 10.3390/nu14204245.
9. Li Y, Tan J, Tian J, et al. Cross-sectional analysis of the correlation between serum uric acid and trabecular bone score: NHANES 2005–2008. *Sci Rep*. 2023 Dec 6;13(1):21546. doi: 10.1038/s41598-023-48739-5.
10. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016 May;31(5):940-8. doi: 10.1002/jbmr.2734. Epub 2015 Nov 19.
11. Hermann S, Palmowski A, Hermann KGA, et al. Elevated uric acid is associated with a low bone mineral density in pre- but not postmenopausal women with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2024 Nov;44(11): 2497-2504. doi: 10.1007/s00296-024-05655-9. Epub 2024 Jul 29.
12. Lee HN, Kim A, Kim Y, et al. Higher serum uric acid levels are associated with reduced risk of hip osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 12;99(24):e20633. doi: 10.1097/MD.0000000000020633.
13. Kim S, Lee S, Kwon H. Association between serum uric acid level and bone mineral density in men more than 50 years of age. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 30:14:1259077. doi: 10.3389/fendo.2023.1259077. eCollection 2023.
14. Cheng P, Qi HM, Di WJ, et al. Establishment of TBS reference plots and correlation between TBS and BMD in healthy mainland Chinese women. *Arch Osteoporos*. 2016:11:5. doi: 10.1007/s11657-015-0254-z. Epub 2016 Jan 11.
15. Leslie WD, Krieg MA, Hans D; Manitoba Bone Density Program. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2013 Jul-Sep;16(3):374-379. doi: 10.1016/j.jocd.2013.01.006. Epub 2013 Feb 26.
16. Senosi MR, Fathi HM, Baki NMA, et al. Bone mineral density, vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms, fracture risk assessment (FRAX), and trabecular bone score (TBS) in rheumatoid arthritis patients: connecting pieces of the puzzle. *Clin Rheumatol*. 2022 May;41(5):1333-1342. doi: 10.1007/s10067-022-06048-8. Epub 2022 Jan 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.02.2025/08.05.2025/11.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках поисковой научной темы (регистрационный номер 123041800013-3).

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 as part of an exploratory scientific project (registration number 123041800013-3).

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.

Козырева М.В. https://orcid.org/0000-0003-0560-3495
Добровольская О.В. https://orcid.org/0000-0002-2809-0197
Демин Н.В. https://orcid.org/0000-0003-0961-9785
Торопцова Н.В. https://orcid.org/0000-0003-4739-4302

CC BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Ревматоидный артрит и гиперурикемия. Последствия сосуществования

Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Глухова С.И., Зоткин Е.Г.

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

Гиперурикемия (ГУ) и подагра – метаболическое состояние, которое сопровождается повышенным риском формирования ренокардио-метаболических сопутствующих заболеваний и осложнений. Показано, что и ГУ, и подагра встречаются при ревматоидном артрите (РА) чаще, чем считалось ранее, и могут иметь важные долгосрочные последствия как для РА, так и для организма в целом. Однако в повседневной клинической практике потенциальное влияние ГУ и/или подагры на активность и терапию РА с учетом наличия многочисленных сопутствующих заболеваний до конца не изучено.

***Цель** исследования – оценить в реальной клинической практике влияние подагры/ГУ на активность и тяжесть РА, особенности его фармакотерапии, структуру метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных активным РА в сочетании с ГУ.*

***Материал и методы.** Была проанализирована информация о 1091 пациенте с достоверным РА, у которого в связи с неэффективностью предыдущей терапии было одобрено назначение/смена генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) или таргетного синтетического (тс) базисного противовоспалительного препарата (БПВП). В зависимости от наличия или отсутствия ГУ пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и длительности РА. У всех больных оценивали клинические и лабораторные признаки активности РА, распространенность внесуставных проявлений, тяжесть и прогрессирование РА, особенности его фармакотерапии, сопутствующую патологию, варианты метаболического синдрома (МС) и мультиморбидную нагрузку в целом (по индексу CIRS).*

***Результаты и обсуждение.** У 15,6% больных активным РА имелась ГУ и у 5,2% – подагра. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови составила в среднем 434,1±34,3 мкмоль/л (p<0,0001). Уратснижающую терапию получали 7,8% пациентов. Больные РА с наличием и отсутствием ГУ были сопоставимы по возрасту, длительности, активности и тяжести РА, а также по частоте выявления ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, наличию внесуставных проявлений РА. Пациенты двух групп имели схожий лекарственный анамнез: количество/длительность применения и спектр используемых нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, синтетических БПВП и ГИБП/тсБПВП. У больных РА с ГУ значимо чаще выявлялись артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение и МС, что статистически значимо увеличивало мультиморбидную нагрузку, эти больные чаще принимали мочегонные препараты. Частота сердечно-сосудистых заболеваний в сравниваемых группах была сопоставимой.*

***Заключение.** Результаты исследования подчеркивают возможное клиническое значение выявления и коррекции ГУ у больных РА, учитывая ее тесную связь с такими сопутствующими заболеваниями, как АГ, ХБП, МС и ожирение.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит; гиперурикемия; подагра; метаболический синдром; мультиморбидность.*
Контакты:** Андрей Викторович Гордеев; **avg1305@yandex.ru
***Для цитирования:** Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Глухова СИ, Зоткин ЕГ. Ревматоидный артрит и гиперурикемия. Последствия сосуществования. Современная ревматология. 2025;19(4):46–53. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-46-53*

Rheumatoid arthritis and hyperuricemia: consequences of coexistence

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Glukhova S.I., Zotkin E.G.

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

Hyperuricemia (HU) and gout are metabolic conditions associated with an elevated risk of developing renal, cardiovascular, and metabolic comorbidities and complications. Recent findings show that both HU and gout are more prevalent in patients with rheumatoid arthritis (RA) than previously thought and may have important long-term implications for both RA and overall health. However, in daily clinical practice, the potential impact of HU and/or gout on RA activity and therapy, especially in the context of multiple comorbidities remains insufficiently explored.

***Objective:** to evaluate in real-world clinical practice the impact of gout/HU on the activity and severity of RA, the specifics of its pharmacotherapy, and the profile of metabolic disorders and comorbidities in patients with active RA and coexisting HU.*

***Material and methods.** Data were analyzed from 1091 patients with confirmed RA for whom the prescription or switch to a biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) or targeted synthetic DMARD (tsDMARD) was approved due to previous treatment failure. Patients were divided into two age- and disease-duration-matched groups based on the presence or absence of HU. Clinical and laboratory markers of RA activity, prevalence of extra-articular manifestations, severity and progression of RA, pharmacotherapy characteristics, comorbidities, metabolic syndrome (MetS) variants, and overall multimorbidity (CIRS index) were assessed.*

***Results and discussion.** Among patients with active RA, 15.6% had HU and 5.2% had gout. The mean serum uric acid concentration was 434.1±34.3 μmol/L (p<0.0001). Uric acid-lowering therapy was administered to 7.8% of patients. RA patients with and without HU were comparable in age, disease duration, RA activity and severity, rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity, and preva-*

lence of extra-articular RA manifestations. Medication history was also similar in both groups, including the number/duration of use and the range of NSAIDs, glucocorticoids, conventional DMARDs, and bDMARDs/tsDMARDs used. However, patients with RA and HU more frequently had arterial hypertension, chronic kidney disease (CKD), obesity, and MetS, which significantly increased their multimorbidity burden. They were also more likely to use diuretics. Cardiovascular disease prevalence did not differ significantly between the groups.

Conclusion. *The findings underscore the potential clinical importance of identifying and managing HU in RA patients, considering its strong association with comorbidities such as hypertension, CKD, MetS, and obesity.*

Keywords: *rheumatoid arthritis; hyperuricemia; gout; metabolic syndrome; multimorbidity.*

Contact: *Andrey Viktorovich Gordeev;* ***avg1305@yandex.ru***

For citation: *Gordeev AV, Matyanova EV, Glukhova SI, Zotkin EG. Rheumatoid arthritis and hyperuricemia: consequences of coexistence. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):46–53. (In Russ.).*
https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-46-53

Гиперурикемия (ГУ) представляет собой распространенное [1] метаболическое нарушение, которое сопровождается развитием артрита (подагра) и высоким риском формирования рено-кардио-метаболических сопутствующих заболеваний – артериальной гипертензии (АГ), хронической болезни почек (ХБП), атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ожирения, гиперлипидемии, сахарного диабета (СД) 2-го типа и др. [2, 3] (так называемый феномен биологической мультиморбидности [4]). Механизмы разнообразных эффектов ГУ детально описаны [5] и, помимо кристалл-зависимого и кристалл-независимого путей [6, 7], включают еще один важный компонент – постоянно сохраняющееся стойкое субклиническое воспаление с клинически крайне выраженными эпизодами (приступы подагры) [8–10]. Ревматоидное воспаление также способно приводить к подобным соматическим последствиям, формально с ним не связанным [11], формируя известное «нозологическое окружение» из сопутствующих заболеваний [12, 13].

Весьма вероятно, что гиперурикемическое и ревматоидное воспаление, существуя одновременно, может не только оказывать модифицирующее (ослабление/усиление) влияние на свои болезнь-специфические клинические проявления – РА и подагру [13], – но и вызывать долгосрочные соматические последствия, которые в большой степени определяют прогноз в целом [13–16]. Подобное допущение основано не только на механистическом синергизме/антагонизме обоих вариантов воспаления, но и на известной схожести провоспалительных путей (интерлейкин – ИЛ – 1β, ИЛ6, фактор некроза опухоли α – ФНОα, – инфламмасома NLRP3 и др.), способности поддерживать не только воспаление как таковое, но и развитие и прогрессирование его соматических последствий [4, 12, 17–19]. Недавние исследования показали, что и ГУ, и подагра при РА встречаются чаще, чем считалось ранее, и могут иметь важные долгосрочные последствия как для РА, так и для организма в целом. Однако, несмотря на опубликованные многочисленные фундаментальные и экспериментальные данные, касающиеся обоих видов воспаления, в повседневной клинической практике потенциальное влияние ГУ и/или подагры на активность и терапию РА с учетом наличия ассоциированных с этими состояниями многочисленных сопутствующих заболеваний до конца не изучено.

Материал и методы. В анализ включен 1091 больной РА, соответствовавший критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., госпитализированный в специализированный ревматологический стационар в связи с обострением заболевания (всего 1511 случаев госпитализаций) и нуждавшийся, по решению клинико-экспертной комиссии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических (тс) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). У всех пациентов изучали лекарственный анамнез, регистрировали сопутствующие заболевания, проводили общепринятые клинико-инструментальные и лабораторные обследования, в том числе определение уровня СРБ, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Рентгенологическую стадию РА определяли по Штейнброкеру на основании данных рентгенологического исследования кистей и дистальных отделов стоп. Для оценки активности РА при поступлении в стационар у пациентов вычисляли индекс DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 по уровню СРБ). Уровень мочевой кислоты (МК) определяли в сыворотке венозной крови в 1-е сутки госпитализации у 982 (90%) больных. За ГУ принимали концентрацию МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л (6,05 мг/дл). На стадии предварительного распределения больных РА в группу ГУ (n=153, медиана возраста – 60 [50; 66] лет, длительности РА – 10 [6; 21] лет) и в группу с нормальным уровнем МК (n=829, медиана возраста – 52 [40; 62] года, длительности РА – 10 [5; 17] лет) отмечена их явная диспропорция по возрасту (p<0,0001) и длительности РА (p=0,01). Для данного исследования это было неприемлемо, поскольку, с одной стороны, патологическое воздействие ГУ увеличивается по мере уменьшения возраста, а с другой – накопление с возрастом сопутствующих заболеваний и их терапия способствуют развитию ГУ [20, 21]. Для устранения возрастных различий обе группы были поделены на подгруппы, согласно возрастным категориям, предложенным ВОЗ. Затем в более многочисленной группе контроля (с нормальным уровнем МК) с помощью алгоритма случайного выбора (Statistica 10.0, StatSoft Inc., США) были отобраны пациенты, число которых в 2 раза превышало таковое в каждой возрастной категории в группе ГУ. В результате для последующего анализа были выделены следующие группы, сопоставимые по возрасту и длительности РА: группа А (n=153) – больные с обострением РА и наличием ГУ и группа Б (n=306) – больные с обострением РА и нормальной концентрацией МК в крови (контроль). На рис. 1 показана схема формирования двух групп.

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

Рис. 1. *Схема формирования двух групп пациентов*
Fig. 1. *Scheme of the formation of the two patient groups*

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 (F). Результаты представлены в виде среднего арифметического со стандартным отклонением (M±SD) и в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с ненормальным распределением признака применялся тест Манна–Уитни (MW). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена (с указанием коэффициента корреляции Rs). Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Определение уровня МК в крови проведено у 982 пациентов. У 153 (15,6%) из них была выявлена ГУ (группа А), средняя концентрация МК в сыворотке крови составляла 434,1±34,3 мкмоль/л, что существенно превышает порог (404,5 мкмоль/л) растворимости МК при физиологическом pH независимо от пола [8]. У 8 (5,2%) больных группы А диагностирована подагра, подтвержденная результатами исследования синовиальной жидкости. Среди больных РА с ГУ на момент включения в исследование уратснижающую терапию аллопуринолом в средней суточной дозе 112,5±28,9 мг получали лишь 12 (7,8%).

Сравнительная характеристика особенностей РА у больных с ГУ и без нее представлена в табл. 1. В обеих группах преобладали женщины, но среди пациентов с ГУ (группа А) мужчины встречались статистически значимо чаще, чем среди пациентов без ГУ (группа Б; отношение шансов, ОШ 2,8; 95% доверительный интервал, ДИ 1,8–4,4; p<0,0001).

Пациенты сравниваемых групп в целом имели схожий лекарственный анамнез в отношении используемых сБПВП. На момент госпитализации больные РА с ГУ по сравнению с пациентами контрольной группы статистически значимо чаще не получали синтетические БПВП: в группе А – 48 (31,4%), в группе Б – 61 (19,9%; ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2–2,9; p=0,007), реже применяли лефлуномид (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1–0,4; p<0,0001). Обращала на себя внимание значимо меньшая продолжительность приема лефлуномида в анамнезе (p=0,001) в группе А при большей частоте неблагоприятных реакций в виде повышения уровня печеночных трансаминаз (ОШ 5,1; 95% ДИ 1,8–14,8; p=0,002).

В период госпитализации пациенты группы А в целом статистически значимо реже использовали нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,3–0,6; p<0,0001). Каких-либо статистически значимых различий в частоте приема селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 между группами не выявлено (p>0,05).

Число больных групп А и Б, получавших глюкокортикоиды (ГК) в анамнезе (79,7 и 83% соответственно), длительность их приема (медиана – 42 [11,5; 96] и 39,5 [12; 93] мес) и средняя суточная доза (7,3±4,1 и 6,8±3,6 мг/сут; p>0,05) не зависели от наличия ГУ.

Возраст пациентов к началу терапии ГИБП/тсБПВП, время от дебюта РА до назначения этих препаратов, их дозы и длительность использования в обеих группах значимо не различались. Спектр ГИБП/тсБПВП, которые применялись у больных активным РА, был схожим и не зависел от возраста и наличия ГУ. Чаще других классов ГИБП назначались анти-В-клеточные препараты (56,9–52,9%), второе место занимали ингибиторы ФНОα (20,9–24,8%), третье – ингибиторы ИЛ6 (13,1–12,7%), но без значимых различий между группами.

Частота и структура сопутствующей патологии у больных активным РА с ГУ и без нее представлены в табл. 2. В группе А по сравнению с группой Б, согласно медицинской документации, чаще имелась АГ (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,7–3,8; p<0,0001). Частота таких ССЗ, как ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца и сосудистые катастрофы (тромбоз, инсульт, инфаркт миокарда), была сопоставимой. Частота приема большинства классов препаратов для терапии ССЗ в группах А и Б также не различалась, за исключением препаратов с мочегонным эффектом: в группе больных РА с ГУ она была в 3 раза выше, чем в контрольной группе (ОШ 3; 95% ДИ 1,7–5,2; p<0,0001).

У больных группы А наличие ГУ значимо чаще сопровождалось развитием ХБП (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–2,4; p=0,01) высоких стадий. Данное наблюдение было ожидаемым, поскольку концентрация МК прямо коррелировала с концен-

Таблица 1. Характеристика больных РА с ГУ и без нее (n=459)
Table 1. Characteristics of RA patients with and without hyperuricemia (n=459)

Показатель	Группа А (n=153)	Группа Б (n=306)	p
Возраст, годы, M±SD	57±12,2	56,5±12,8	Нд
Мужчины/женщины, n (%)	57 (37,3)/96 (62,7)	53 (17,3)/253 (82,7)	<0,0001
Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [6; 21]	11[6; 19]	Нд
РФ+, n (%)	125 (81,7)	254 (83)	Нд
АЦЦП+, n (%)	121 (79,1)	247 (80,7)	Нд
Рентгенологическая стадия РА, n (%):			
I	1 (0,7)	8 (2,6)	Нд
II	77 (50,3)	140 (45,8)	Нд
III	43 (28,1)	87 (28,4)	Нд
IV	32 (20,9)	71 (23,2)	Нд
Группа инвалидности, n (%):			
нет	40 (26,1)	73 (28,9)	Нд
1-я	2 (1,3)	4 (1,3)	Нд
2-я	45 (29,4)	75 (24,5)	Нд
3-я	66 (43,1)	154 (50,3)	Нд
Наличие внесуставных проявлений РА, n (%):			
всего	86 (52,3)	166 (54,2)	Нд
синдром Шегрена	32 (20,9)	71 (23,2)	Нд
ревматоидные узелки	46 (30,1)	83 (27,1)	Нд
интерстициальное поражение легких	17 (11,1)	27 (8,8)	Нд
Операции на суставах, n (%)	33 (21,6)	60 (19,6)	Нд
Эндопротезирование крупных суставов, n (%)	28 (18,3)	32 (10,5)	0,02
Артропластика мелких суставов, n (%)	11 (7,2)	35 (11,4)	Нд
D2T РА, n (%)	11 (7,2)	25 (8,2)	Нд
Признаки активности РА при поступлении:			
утренняя скованность, мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [30; 120]	110 [30; 200]	0,01
ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 12]	9 [6; 13]	Нд
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 7]	5 [3; 8]	0,02
ОСЗП по ВАШ, мм, M±SD	62,4±15,8	64±13,7	Нд
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	22 [11; 44]	25 [14; 53]	0,047^{MW}
СРБ, г/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,9 [3,1; 22,5]	13,3 [3,3; 33,9]	Нд
DAS28-СРБ, M±SD	4,9±1,1	5,1±1	0,02

Примечание. Нд – различия недостоверны (здесь и в табл. 2); D2T (difficult-to-treat) РА – труднолечимый ревматоидный артрит; ЧБС – число болезненных, ЧПС – число припухших суставов; ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

трациями креатинина (Rs=0,52; p<0,0001) и мочевины (Rs=0,36; p<0,0001) в крови.

Средний индекс массы тела (ИМТ) у больных группы А был значимо выше, чем у пациентов группы Б (p=0,0001), что подтверждалось наличием прямой корреляции между величиной ИМТ и уровнем МК в крови (Rs=0,32; p<0,0001), более того, ожирение у больных РА с ГУ было более выраженным. Остеопороз в группе А выявлялся статистически значимо реже (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,3–0,9; p=0,02), чем в группе Б, что согласуется с наличием умеренной прямой корреляции между значениями ИМТ и минеральной плотности кости проксимального отдела бедра (Rs=0,41; p<0,0001).

Сравнительный анализ показал, что у больных РА с ГУ компоненты метаболического синдрома (МС), в частности АГ (p=0,04), ожирение (p=0,001), СД и/или гипергликемия (p<0,05), встречаются значимо чаще, как изолированно, так и в различных сочетаниях. И, как следствие, в группе А треть пациентов (32%) имела трехкомпонентный (ГУ + АГ + ожирение), а каждый 10-й (11,1%) больной – четырехкомпонентный (ГУ + АГ + ожирение + СД) МС (рис. 2).

Как показано выше, у пациентов с РА и ГУ выявлены большее число и тяжесть сопутствующих заболеваний, что закономерно нашло свое отражение в значимо большем числе вовлеченных в патологический процесс систем органов (p=0,04) и увеличении индекса мультиморбидности CIRS (Cumulative Illness Rating Scale; p=0,03; рис. 3)

Обсуждение. Традиционно считалось, что сочетание ГУ/подагры с РА встречается чрезвычайно редко [22] и что это практически взаимоисключающие состояния [23]. На момент начала нашего исследования у 15,6% больных активным РА была выявлена ГУ (>6,8 мг/дл) и у 5,2% – подагра. Примечательно, что полученные нами данные аналогичны недавним оценкам в популяции в целом: ГУ (>7,0 мг/дл) определена у 20% взрослого населения, а подагра – у 5,9% [24].

Эти результаты противоречат представлениям о том, что РА или его терапия обеспечивают защиту от развития ГУ/подагры и их последствий. Предполагается, что, с одной стороны, защитную роль выполняют ГК и НПВП, используемые в терапии РА, которые потенциально могут маскировать воспалительные проявления подагры [25], а с другой – было высказано предположение, что некоторые провоспалительные цитокины при РА могут оказывать непосредственное урикозурическое действие [26], снижая вероятность развития явной подагры у пациентов с ГУ и тем самым делая подагрический артрит крайне редким спутником РА [22]. Тем не менее в нашем исследовании не выявлено различий в лечении РА у пациентов двух групп, которые могли бы заметно повлиять на клиническую активность подагры (ГК и НПВП) и на концентрацию «урикозурических» провоспалительных цитокинов (синтетические БПВП, ГИБП/тсБПВП), а следовательно, и на концентрацию МК в сыворотке. Наши больные РА при наличии и отсутствии ГУ/подагры имели схожий лекарственный анамнез (количество/длительность и структура использованных для терапии РА препаратов, включая ГК и НПВП), хотя у больных РА с ГУ значимо чаще (!) отмечалось наличие АГ, ХБП высоких стадий и различных вариантов МС. Другие препараты, потенциально способные влиять на концентрацию МК (блокаторы рецепторов к АТ2, статины, аспирин), у пациентов обеих групп использовались тоже с одинаковой частотой, за исключением мочегонных средств. Интересно взглянуть на описанные выше взаимоотношения РА и подагры с иной стороны. Считается, что в общей популяции подагра развивается у 12–15% лиц с ГУ [1, 8, 19]. У наших пациентов с ГУ, но в сочетании с РА подагра развивалась в 3 раза реже – в 5,2% случаев. Другими словами, не исключено, что клинический потенциал ГУ для трансформации в подагру у больных РА существенно ниже, чем в общей популяции.

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у больных РА (n=459)
Table 2. Comorbidities in RA patients (n=459)

Показатель	Группа А (n=153)	Группа Б (n=306)	p
АГ	103 (67,3)	162 (52,9)	<0,0001
Ишемическая болезнь сердца	15 (9,8)	32 (10,5)	Нд
Нарушение ритма сердца	25 (16,3)	49 (16)	Нд
Сосудистые катастрофы (тромбоз/инсульт/инфаркт)	16 (10,5)	27 (8,8)	Нд
Инфаркт миокарда	7 (4,6)	11 (3,6)	Нд
Тромбозы	4 (2,6)	12 (3,9)	Нд
Инсульт	5 (3,3)	7 (2,3)	Нд
Терапия ССЗ:			
β-адреноблокаторы	57 (37,3)	111 (36,3)	Нд
мочегонные препараты*	33 (21,6)	26 (8,5)	<0,0001
ингибиторы АПФ	46 (30,1)	70 (22,9)	Нд
блокаторы рецепторов АТ2*	33 (21,6)	46 (15)	Нд
агонисты имидазолиновых рецепторов	12 (7,8)	24 (7,8)	Нд
антиагреганты*	15 (9,8)	34 (11,1)	Нд
антикоагулянты	11 (7,2)	23 (7,5)	Нд
блокаторы кальциевых каналов	31 (20,3)	57 (18,6)	Нд
статины*	23 (15)	32 (10,5)	Нд
Дисциркуляторная энцефалопатия	23 (15)	49 (16)	Нд
Периферическая полиневропатия	15 (9,8)	41 (13,3)	Нд
Язвенная болезнь желудка/ДПК	18 (11,8)	29 (9,5)	Нд
Бронхиальная астма	12 (7,8)	10 (3,3)	0,03
Амилоидоз почек (подтвержденный биопсией)	17 (11,1)	7 (2,3)	<0,0001
ХБП:			
нет	74 (48,4)	186 (60,8)	–
есть	79 (51,6)	120 (39,2)	0,01
II стадия (рСКФ 60–89 мл/мин/1,73м^2)	47 (30,7)	97 (31,7)	Нд
IIIА стадия (рСКФ 45–59 мл/мин/1,73м^2)	19 (12,4)	18 (5,9)	0,02
IIIБ стадия (рСКФ <45 мл/мин/1,73м^2)	13 (8,5)	4 (1,3)	0,0003
Мочекаменная болезнь	17 (11,1)	25 (8,2)	Нд
СД	14 (9,2)	27 (8,8)	Нд
Патология щитовидной железы	36 (23,5)	57 (18,6)	Нд

Показатель	Группа А (n=153)	Группа Б (n=306)	p
Псориаз	10 (6,5)	15 (4,9)	Нд
Остеопороз	23 (15)	74 (24,2)	0,02
ИМТ, M±SD	28,5±5,6	26,2±5,2	<0,0001
Ожирение:			
нет (ИМТ<30)	98 (64,1)	239 (78,1)	–
есть	55 (35,9)	67 (21,9)	0,001
1-я степень (ИМТ 30–34,9)	34 (22,2)	48 (15,7)	Нд
2-я степень (ИМТ 35–39,9)	17 (11,1)	15 (4,9)	0,01
3-я степень (ИМТ ≥40)	4 (2,6)	4 (1,3)	–
АГ + ожирение	49 (32)	53 (17,3)	0,0004
АГ + ожирение + СД/гипергликемия	17 (11,1)	13 (4,2)	0,005
Онкологическое заболевание в анамнезе	6 (3,9)	10 (3,2)	Нд
Курят	21 (13,7)	34 (11,1)	Нд

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. * – классы препаратов, доказанно влияющие на концентрацию МК в сыворотке крови. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АТ2 – ангиотензин 2; ДПК – двенадцатиперстная кишка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Сравнительное изучение течения РА при наличии и отсутствии ГУ не выявило каких-либо клинико-лабораторных особенностей. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, серопозитивности, активности, тяжести и длительности РА, наличию внесуставных проявлений. Хотя и было показано, что МК и ее кристаллы являются потенциально мощными стимуляторами врожденной иммунной системы [2, 19, 27] и субклинического воспаления [28], остается вопрос, может ли МК, которая, как считается, оказывает сильное антиоксидантное действие, обладать прооксидантным и провоспалительным эффектом [19].

Признание того, что МК играет важную провоспалительную роль во врожденном иммунитете, позволяет думать о значении ГУ и при других, неревматических, заболеваниях. И действительно, в многочисленных исследованиях показано, что ГУ является мощным предиктором ожирения, МС, неалкогольной жировой дистрофии печени, СД, АГ, ХБП и, возможно, различных ССЗ [2–5, 9, 13, 14, 19]. Результаты нашего сравнительного анализа, в свою очередь, продемонстрировали, что больные РА с ГУ имели значимо большее бремя сопутствующих заболеваний (индекс CIRS), чем пациенты с РА без ГУ, в основном за счет значимо большей частоты ожирения, МС, АГ и ХБП, но не ССЗ. Относительно последней группы заболеваний неожиданным и пока труднообъяснимым открытием явилось то, что большинство менделевских рандомизаций [29, 30] (как и эпидемиологическое Фрамингемское исследование [31]), оценивающих связь уровня МК в сыворотке крови с сердечно-сосудистыми конечными точками, дали отрицательный результат, а рандомизированные клинические исследования показали неоднозначные результаты [32], демонстрируя, что эти ассоциации не являются причинно-следственными. И, более того, гипоурикемия, которая имелась у каждого 10-го больного РА, тоже может быть потенциальным фактором риска развития ССЗ. Для объяснения потенциальных связей ГУ/подагры с риском развития ССЗ у больных РА были предложены различные гипотезы: наличие общих факторов риска; влияние системного воспаления на эндотелиальную дисфункцию и

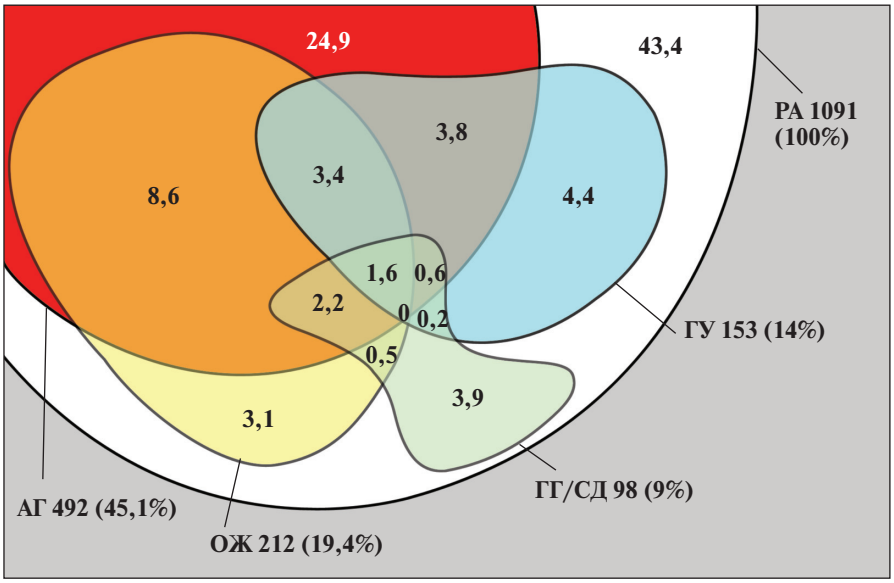


Рис. 2. *Частота выявления различных компонентов МС и их сочетаний у больных РА (n=1091), %. ОЖ – ожирение, ГГ – гипергликемия*

Fig. 2. *Frequency of various metabolic syndrome (MetS) components and their combinations in RA patients (n=1091), %. ОЖ – obesity; ГГ – hyperglycemia*

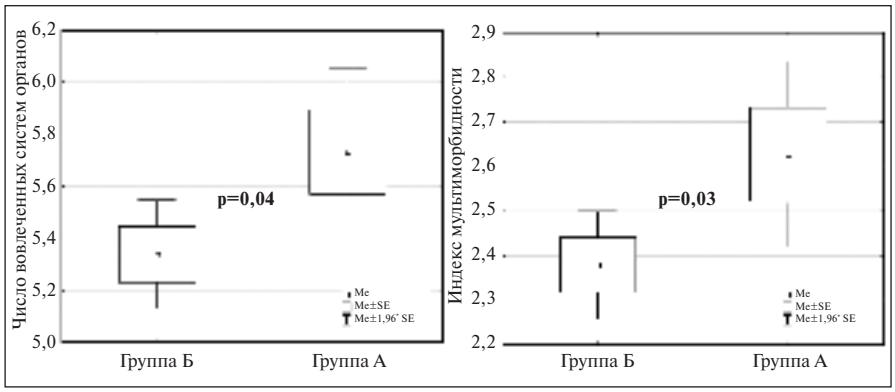


Рис. 3. *Индекс мультиморбидности CIRS в группах А и Б*
Fig. 3. *CIRS multimorbidity index in groups A and B*

ускорение развития атеросклероза и/или прямое взаимодействие МК с различными метаболическими путями, участвующими в возникновении ССЗ как при подагре, так и при РА [33]. Однако следует иметь в виду возможность существования и альтернативной гипотезы, согласно которой ГУ вторична и является первым признаком почечной дисфункции, которая позже перерастает в гипертензию с многочисленными сердечно-сосудистыми осложнениями [5, 9].

Тем не менее появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что снижение концентрации МК в сыворотке может оказывать положительное влияние, особенно у лиц с ГУ, АГ, ХБП [14, 19] и ухудшением функции почек [14]. Важными условиями снижения уровня МК считаются осознание врачами и пациентами небезобидности «бессимптомной» ГУ [1, 4, 6, 14], своевременное и целевое назначение уратснижающей терапии [1] и приверженность пациентов ее проведению [5] (таких в мире насчитывается не более 10% [5, 9]). Среди наших больных РА с ГУ уратснижающую терапию использовали только 7,2% (!), что в 3 раза меньше, чем в целом в популяции лиц с ГУ (32%) [1]. Даже те наши пациенты с РА, которые получали уратснижающую терапию, не достигли не только целевого уровня МК, но и формальной нормоурикемии, что и побудило нас отнести их в группу больных РА с ГУ.

Заключение. Результаты настоящего исследования подчеркивают возможную клиническую ценность выявления и коррекции ГУ у больных РА, учитывая ее тесную связь с такими сопутствующими заболеваниями, как АГ, ХБП, МС и ожирение, которые являются потенциально модифицируемыми (посредством уратснижающей терапии) предикторами развития ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):380-390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1. Epub 2020 Jun 15.
2. Choi HK, McCormick N, Yokose C. Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Feb;18(2):97-111. doi: 10.1038/s41584-021-00725-9. Epub 2021 Dec 17.
3. Насонова ВА, Елисеев МС, Барскова ВГ. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. Современная ревматология. 2007;1(1): 31-36.
[Nasonova VA, Eliseev MS, Barskova VG. Impact of age on the frequency and magnitude of the signs of metabolic syndrome in patients with gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2007;1(1): 31-36. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2007-436
4. Langenberg C, Hingorani AD, Whitty CJM. Biological and functional multimorbidity – from mechanisms to management. *Nat Med.* 2023 Jul;29(7):1649-1657. doi: 10.1038/s41591-023-02420-6. Epub 2023 Jul 18.
5. Nishizawa H, Maeda N, Shimomura I. Impact of hyperuricemia on chronic kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease. *Hypertens Res.* 2022 Apr;45(4):635-640. doi: 10.1038/s41440-021-00840-w. Epub 2022 Jan 19.
6. Sanchez-Lozada LG. The Pathophysiology of Uric Acid on Renal Diseases. *Contrib Nephrol.* 2018:192:17-24. doi: 10.1159/000484274. Epub 2018 Jan 23.
7. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis.* 2018 Nov:278: 226-231. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007. Epub 2018 Oct 6.
8. Dalbeth N, Choi HK, Terkeltaub R. Review: Gout: A Roadmap to Approaches for Improving Global Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):22-34. doi: 10.1002/art.39799.
9. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Nov;10(11):654-61. doi: 10.1038/nrrheum.2014.124. Epub 2014 Aug 19.
10. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11): 1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908. Epub 2012 May 14.
11. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? Современная ревматология. 2023;17(2):16-22.
[Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(2):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22
12. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;(5):4-12.
[Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;(5):4-12. (In Russ.)].
13. Chiou A, England BR, Sayles H, et al. Coexistent Hyperuricemia and Gout in Rheumatoid Arthritis: Associations With Comorbidities, Disease Activity, and Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Jul;72(7): 950-958. doi: 10.1002/acr.23926. Epub 2020 Jun 7.26
14. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60-65.
[Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(1): 60-65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
15. Барскова ВГ. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматиче-

ской лиги). Современная ревматология. 2007;1(1):10-12.
[Barskova VG. Rational approaches to diagnosing gout (according to the European Antirheumatic League Guidelines). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;1(1):10-12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2007-432
16. Елисеев МС. Уратснижающая терапия и функция почек. Современная ревматология. 2023;17(2):109-115.
[Eliseev MS. Urate-lowering therapy and kidney function. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2): 109-115. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-109-115
17. Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jul;19(7):417-428. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7. Epub 2023 May 25.
18. Duruöz MT, Ataman S, Bodur H, et al. Prevalence of cardiovascular diseases and traditional cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a real-life evidence from BioSTAR nationwide registry. *Rheumatol Int*. 2024 Feb;44(2):291-301. doi: 10.1007/s00296-023-05515-y. Epub 2023 Dec 29.
19. Joosten LAB, Crisan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Feb;16(2):75-86. doi: 10.1038/s41584-019-0334-3. Epub 2019 Dec 10.
20. Gaffo AL, Jacobs DR Jr, Sijtsma F, et al. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1321-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201916. Epub 2012 Sep 14.
21. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension*. 2012 Apr;59(4):811-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183244. Epub 2012 Feb 21.
22. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
23. Petsch C, Araujo EG, Englbrecht M, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun;45(6):663-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014. Epub 2015 Dec 2.
24. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):991-999. doi: 10.1002/art.40807. Epub 2019 Apr 15.
25. Jebakumar AJ, Udayakumar PD, Crowson CS, Matteson EL. Occurrence of gout in rheumatoid arthritis: it does happen! A population-based study. *Int J Clin Rheumtol*. 2013 Aug;8(4):433-437. doi: 10.2217/ijr.13.45.
26. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1950-3.
27. Cleophas MC, Crisan TO, Joosten LA. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2):163-170. doi: 10.1097/BOR.0000000000000366.
28. Inaba S, Sautin Y, Garcia GE, Johnson RJ. What can asymptomatic hyperuricaemia and systemic inflammation in the absence of gout tell us? *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun; 52(6):963-5. doi: 10.1093/rheumatology/ket001. Epub 2013 Feb 13.01
29. Pierce BL, Burgess S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators. *Am J Epidemiol*. 2013 Oct 1;178(7):1177-84. doi: 10.1093/aje/kwt084. Epub 2013 Jul 17.
30. Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ*. 2018 Jul 12:362:k601. doi: 10.1136/bmj.k601.
31. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999 Jul 6; 131(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
32. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun;71(6):851-865. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009. Epub 2018 Feb 27.
33. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1):11-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.022. Epub 2008 May 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.04.2025/07.07.2025/11.07.2025

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 as part of the state-funded research project №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
Глухова С.И. https://orcid.org/0000-0002-4285-0869
Зоткин Е.Г. https://orcid.org/0000-0002-4579-2836

CC BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Боль в спине у больных ревматоидным артритом (по материалам длительного проспективного наблюдения)

Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

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

Боль в спине при ревматоидном артрите (РА) встречается реже, чем в популяции. У пациентов с РА и болью в спине отмечаются более низкие показатели функциональной активности и общей оценки здоровья, более высокая интенсивность боли в целом. Развитие остеопороза (ОП) рассматривается как фактор риска вертебральных переломов и, возможно, боли в спине.

***Цель** исследования – определить факторы, влияющие на возникновение/поддержание боли в грудном и поясничном отделах позвоночника у пациентов с РА при длительном проспективном наблюдении.*

***Материал и методы.** В проспективное когортное неинтервенционное исследование включена 151 женщина с РА. Возраст больных в среднем составлял 53,9±9,2 года, на момент появления боли в спине – 53,6±12,2 года, на момент начала РА – 41,9±12,5 года, длительность наблюдения за пациентами – 9,7±1,7 года.*

Всем пациентам исходно и в динамике проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование: рентгеноморфометрия позвоночника по методу Дженанта, рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника ($L_{I–IV}$) и шейки бедра. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

***Результаты и обсуждение.** За время наблюдения число женщин с болью в спине увеличилось с 96 (63%) до 116 (77%), с болью в поясничном отделе позвоночника – с 77 (51%) до 101 (67%). Интенсивность боли по ВАШ в грудном отделе позвоночника в начале и в конце наблюдения составляла в среднем 49±18 и 51±16 мм, в поясничном отделе – 47±21 и 51±19 мм соответственно. Боль в грудном отделе позвоночника появилась или усилилась в 31 (20%), в поясничном отделе – в 65 (43%) случаях. Выраженную боль (>40 мм) в грудном отделе исходно испытывали 23 (62%) пациентки, в поясничном – 56 (73%), а в конце наблюдения она зарегистрирована у 26 (60%) и 78 (77%) больных соответственно.*

***Заключение.** Выраженная боль (>40 мм) в грудном отделе позвоночника была связана с активностью РА, в поясничном – с возрастом, суточной дозой глюкокортикоидов, индексом DAS28, индексом HAQ, дегенеративными изменениями в $L_{II–III}$, $L_{III–IV}$, $L_{IV–V}$. Не установлено значимой связи боли в спине с деформацией позвонков, периферическими переломами в анамнезе, минеральной плотностью кости в $L_{I–IV}$ и проксимальном отделе бедра, значением стандартного отклонения <-2,5 по Т-критерию.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит; проспективное многолетнее наблюдение; боль в спине; переломы позвонков; остеопороз; рентгеноморфометрия; денситометрия; глюкокортикоиды.*

Контакты:** Полина Сергеевна Коваленко; **polina_dydykina@mail.ru

***Для цитирования:** Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Боль в спине у больных ревматоидным артритом (по материалам длительного проспективного наблюдения). Современная ревматология. 2025;19(4):54–59. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-54-59*

Back pain in patients with rheumatoid arthritis (based on long-term prospective observation)

Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.

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

Back pain (BP) is less common in patients with rheumatoid arthritis (RA) than in the general population. However, RA patients who do experience BP tend to have lower functional activity scores, lower general health assessments, and higher overall pain intensity. The development of osteoporosis (OP) is considered a risk factor for vertebral fractures and possibly for BP.

***Objective:** to identify factors influencing the onset and persistence of pain in the thoracic and lumbar spine in RA patients under long-term prospective observation.*

***Material and methods.** This prospective, non-interventional cohort study included 151 women with RA. The mean patient age was 53.9±9.2 years; the average age at onset of BP was 53.6±12.2 years, and at RA diagnosis – 41.9±12.5 years. The average follow-up duration was 9.7±1.7 years.*

All patients underwent clinical, laboratory, and radiological assessments at baseline and during follow-up, including spinal radiomorphometry according to Genant, X-ray densitometry of the lumbar spine (L_I–L_{IV}), and femoral neck. Pain was assessed using the visual analogue scale (VAS).

***Results and discussion.** During the follow-up, the number of women with BP increased from 96 (63%) to 116 (77%), and those with lumbar pain from 77 (51%) to 101 (67%). VAS pain intensity in the thoracic spine averaged 49±18 mm at baseline and 51±16 mm at follow-up; in the lumbar spine, 47±21 mm and 51±19 mm, respectively. Pain in the thoracic spine appeared or worsened in 31 (20%) cases; in the lumbar spine, in 65*

(43%). At baseline, 23 patients (62%) reported severe thoracic pain (>40 mm), and 56 (73%) reported lumbar pain; by the end of the study, these figures were 26 (60%) and 78 (77%), respectively.

Conclusion. *Severe thoracic BP (>40 mm) was associated with RA activity, while lumbar pain was linked to age, daily glucocorticoid dose, DAS28 index, HAQ index, and degenerative changes in L_{II}–L_{III}, L_{III}–L_{IV}, and L_{IV}–L_{V}. No significant association was found between BP and vertebral deformities, prior peripheral fractures, bone mineral density in L_{I}–L_{IV} or the proximal femur, or T-scores below <-2,5.*

Keywords: *rheumatoid arthritis; long-term prospective follow-up; back pain; vertebral fractures; osteoporosis; radiomorphometry; densitometry; glucocorticoids.*

Contact: *Polina Sergeevna Kovalenko;* ***polina_dydykina@mail.ru***

For citation: *Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Glukhova SI, Nasonov EL. Back pain in patients with rheumatoid arthritis (based on long-term prospective observation). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):54–59. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-54-59*

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся нарушениями в системе гуморального и клеточного иммунитета, хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. У пациентов с РА отмечаются снижение функции суставов на фоне хронического воспаления, развитие деструкции и деформации суставов вследствие локальной и генерализованной потери плотности кости, возникновение остеопороза (ОП), периферических и вертебральных переломов [1].

Боль в спине при РА, по мнению ряда авторов, встречается значимо реже, чем в популяции: соответственно в 19 и 25% случаев [2]. Около 60% пациентов с РА, заявивших о боли в спине, продолжают отмечать ее и через 5 лет, при этом они имеют более высокую интенсивность боли в целом и более низкие показатели функциональной активности и общей оценки здоровья [2]. Низкую частоту боли в спине при РА объясняют регулярным (частым) приемом нестероидных противовоспалительных препаратов по поводу боли в суставах.

Развитие ОП рассматривается как один из факторов риска вертебральных переломов и, возможно, хронической боли в спине. Исследование T.P. van Staa и соавт. [3], в основе которого лежит анализ 30 262 пациентов Британской базы данных общей практики, продемонстрировало, что у пациентов с РА относительный риск переломов позвонков в анамнезе составляет 2,4 (95% доверительный интервал, ДИ 2,0–2,8), а переломов бедра – 2,0 (95% ДИ 1,8–2,3) по сравнению с пациентами без РА.

В большинстве исследований показано, что поражение позвоночника связано преимущественно с изменениями в шейном отделе. В грудном и поясничном отделах нарушения возникают позже и с меньшей частотой [4, 5]. Сдавление спинного мозга вследствие спондилопатии при РА часто сочетается с развитием хронической боли и периферической невропатии [6].

Основные формы поражения шейного отдела позвоночника: атлантоаксиальный подвывих (65%), нестабильность или субаксиальный подвывих $C_{III–VII}$ (15%), слабость поперечной связки атланта. Характерные для РА эрозивные изменения наблюдаются преимущественно в атлантоаксиальной области [7]. Факторами риска вовлечения шейного отдела позвоночника в патологический процесс считаются большое количество эрозий в периферических суставах, позитивность по ревматоидному фактору (РФ), терапия глюкокортикоидами (ГК), значительная длительность РА, высокие значения маркеров активности заболевания (СОЭ, СРБ, Disease Activity Score 28, DAS28) [8, 9].

Сведения о распространенности боли в спине при РА, факторах, влияющих на возникновение или поддержание боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, противоречивы. Подавляющее большинство исследований представляют собой одномоментный ретроспективный анализ данных. Опубликованы результаты лишь единичных длительных проспективных наблюдений, посвященных этой проблеме. Как правило, мощность выборки таких исследований и продолжительность наблюдения невелики [10, 11].

Целью настоящей работы является определение факторов, оказывающих влияние на возникновение и поддержание боли в грудном и поясничном отделах позвоночника у пациентов с РА при длительном проспективном наблюдении.

Материал и методы. В проспективное многолетнее когортное неинтервенционное исследование включена 151 женщина с РА, проживающая в Москве. Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [12]; диагноз ОП – в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации остеопороза (РАОП) 2012 г. [13].

Исходно в 2011–2014 гг. всем пациенткам с РА после подписания информированного согласия было проведено обследование в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) по программе изучения вторичного ОП при РА у женщин. В исследование не включали беременных и кормящих женщин, больных, отказавшихся от наблюдения и обследования в динамике. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протоколы №32 от 06.12.2012, №2 от 31.01.2013) и является фрагментом фундаментальной темы №1021051503137-7.

Всем пациенткам исходно и в динамике проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование. Определяли активность РА по DAS28, функциональный класс, индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire), интенсивность боли в спине и суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), внесуставные проявления и осложнения РА, количество и локализацию низкоэнергетических переломов, произошедших за период наблюдения. Изучены основные показатели общего и биохимического анализов крови, СРБ, РФ, антитела к циклическому цитруллированному пептиду в сыворотке крови. При оценке вертебральных переломов анализировались в динамике показатели рентгеноморфометрии грудного и поясничного отделов позвоночника с использованием полуколичественного метода Дженанта [14]. Деформации со снижением высоты тел позвонков на ≥20%

Таблица 1. Основные клинико-рентгенологические показатели исходно и на момент повторного обследования (n=151)
Table 1. Main clinical and radiological parameters at baseline and follow-up (n=151)

Показатель	Исходно	При повторном обследовании
Прием ГК, n (%)	68 (45)	55 (36)
Кумулятивная доза ГК, мг, M (min; max)	14 576 (220; 79 200)	24 485 (300; 94 500)
DAS28, M±SD	4,6±1,2	3,6±1,1*
HAQ, M±SD	1,22±0,65	1,12±0,71
Степень активности РА по DAS28, n (%):		
ремиссия	3 (2,0)	17 (11,2)*
низкая	16 (10,6)	40 (26,5)*
умеренная	79 (52,3)	75 (49,7)
высокая	53 (35,1)	19 (12,6)*
Рентгенологическая стадия РА, n (%):		
I	12 (8,0)	6 (4,0)
II	62 (41,0)	57 (37,7)
III	48 (31,8)	34 (22,5)
IV	29 (19,2)	54 (35,8)*
ОП, n (%)	94 (62)	104 (67)
Больные с переломами, n (%)	47 (31)	92 (61)*
Всего переломов,	68	186
в том числе:		
периферические	40	87
вертебральные	28	99
Боль в спине, n (%)	96 (63)	116 (77)
Боль в грудном отделе позвоночника по ВАШ, мм, M±SD	49±18	51±16
Боль в поясничном отделе позвоночника по ВАШ, мм, M±SD	47±21	51±19

Примечание. Здесь и табл. 2, 4: * – p<0,05.

(индекс тел позвонков <0,8) приравнивались к переломам [15–17]. Учитывая, что одной из причин боли в спине являются дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, которые рассматриваются как самостоятельное мультифакторное хроническое рецидивирующее заболевание [18, 19], мы модифицировали существующие классификации L. Armstrong (адаптирована Я.Ю. Попелянским [20]) и А.И. Осна [21]. Для характеристики дегенеративных изменений в поясничном отделе позвоночника использовали полуколичественную оценку каждого из его сегментов в баллах: 0 – отсутствие изменений; 1 – наличие остеофита или сужения диска; 2 – наличие остеофита и небольшое сужение диска; 3 – наличие остеофита, сужение на половину высоты диска в сочетании с небольшим субхондральным остеосклерозом или без него; 4 – наличие остеофита, сужение диска более чем на половину высоты, субхондральный остеосклероз, деформационные изменения углов, опорных площадок и тел позвонков в целом.

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПК) в поясничном отделе позвоночника ($L_{I–IV}$) и шейке бедра в динамике выполнено на аппарате Hologic Discovery.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического анализа Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США), применяли общепринятые параметрические и непараметрические методы.

Результаты. Возраст пациентов составил в среднем при включении в исследование 53,9±9,2 года, на момент начала РА – 41,9±12,5 года, на момент появления боли в спине – 53,6±12,2 года, длительность наблюдения – 9,7±1,7 года. ОП диагностирован у 94 (62%) больных. Всем пациенткам с ОП было рекомендовано лечение бисфосфонатами или деносумабом. При обследовании в конце наблюдения число больных с ОП увеличилось до 104 (67%).

При оценке состояния больных в динамике отмечено статистически значимое снижение значения DAS28, увеличение числа женщин с ремиссией и низкой активностью РА. Увеличилось число больных с четвертой рентгенологической стадией РА по Штейнброкеру, отмечалась тенденция к уменьшению числа больных, получающих ГК. В табл. 1 представлена динамика основных клинических и инструментальных показателей за время наблюдения.

На протяжении исследования у 66 (44%) из 151 пациентки выявлен 71 перелом позвонков (табл. 2).

Отрицательная динамика (появление или усиление имеющейся исходно деформации позвонков) в грудном отделе позвоночника наблюдалась у 50 (33%) больных, в поясничном – у 4 (2,6%).

На рис. 1 представлено число пациенток, испытывавших боль в позвоночнике исходно и при повторном обследовании. Исходно выраженная боль (>40 мм) в грудном отделе отмечалась у 23 (62%), в поясничном – 56 (73%) женщин, а через 10 лет – у 26 (60%) и 78 (77%) соответственно. Число больных с жалобами на боль в поясничном отделе увеличилось с 77 (51%) до 101 (67%).

Таблица 2. Деформации (переломы) позвонков (n=151)
Table 2. Vertebral deformities (fractures) (n=151)

Показатель	Исходно	При повторном обследовании
Больные с деформациями (переломами) позвонков, n (%):		
хотя бы в одном отделе	22 (14)	66 (44)
в грудном отделе	17 (11)	61 (40)
в поясничном отделе	6 (4)	10 (6)
Индекс тел позвонков, M±SD:		
в грудном отделе	0,790±0,042	0,760±0,076*
в поясничном отделе	0,794±0,030	0,791±0,036

На рис. 2 показана динамика интенсивности боли по ВАШ в грудном и поясничном отделах позвоночника. Видно, что она значимо не изменилась по сравнению с исходным уровнем. На протяжении исследования появилась или усилилась боль в грудном отделе позвоночника у 31 (20%) пациентки, в поясничном – у 65 (43%).

Была проанализирована динамика дегенеративных изменений в различных сегментах поясничного отдела позвоночника (табл. 3). Установлено, что за время наблюдения выраженность дегенеративных изменений во всех изученных сегментах поясничного отдела позвоночника статистически значимо увеличилась, что свидетельствует об отрицательной динамике и возможной причине усиления боли.

Для определения факторов, оказывающих влияние на возникновение или поддержание боли в грудном и поясничном отделах позвоночника у больных РА, был проведен корреляционный анализ (табл. 4).

МПК, стандартное отклонение по Т-критерию, наличие и количество периферических переломов, деформаций (переломов) позвонков не имели значимой корреляции с интенсивностью боли в спине.

Выраженная боль (>40 мм) в грудном отделе позвоночника ассоциировалась с более высокой активностью РА при повторном обследовании, а в поясничном отделе – с возрастом, суточной дозой ГК, DAS28 при повторном обследовании, HAQ, дегенеративными изменениями при повторном обследовании в $L_{II–III}$, $L_{III–IV}$, $L_{IV–V}$.

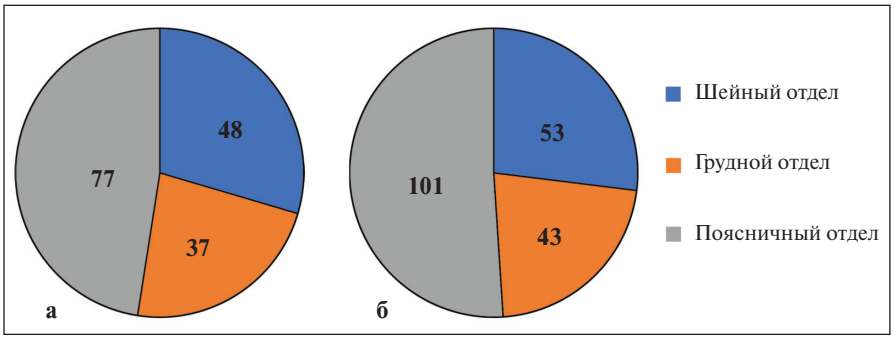


Рис. 1. *Число больных с болью в позвоночнике исходно (а) и при повторном обследовании (б)*
Fig. 1. *Number of patients with back pain at baseline (a) and at follow-up (b)*

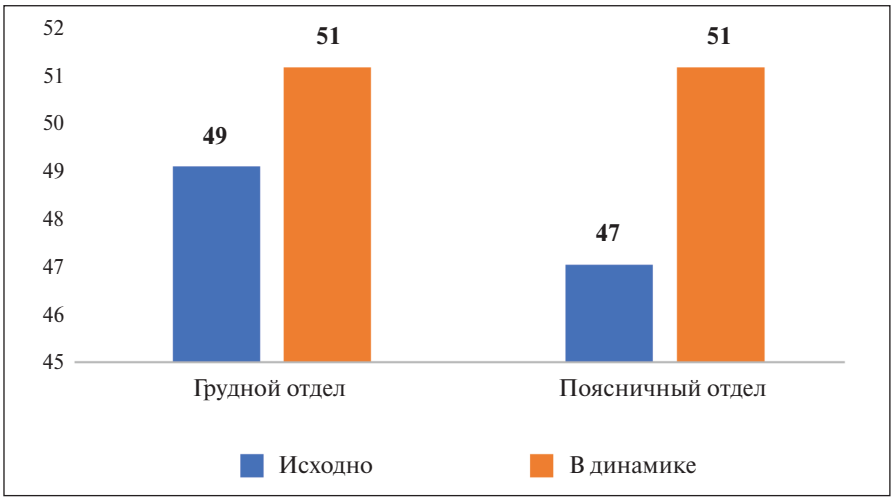


Рис. 2. *Динамика боли по ВАШ в грудном и поясничном отделах позвоночника, мм*
Fig. 2. *Dynamics of pain intensity (VAS, mm) in the thoracic and lumbar spine*

Обсуждение. Боль в спине при РА вследствие поражения межпозвоночных дисков, дугоотростчатых суставов и других структур встречается реже, чем в популяции, при этом она способствует значительному снижению качества жизни пациентов [2, 22, 23]. Боль может отражать изменение активности РА, может быть связана с длительностью болезни, сопутствующими заболеваниями и другими причинами.

Результаты нашего исследования согласуются с данными J. Drouet и соавт. [22], полученными в проспективном многоцентровом продольном наблюдательном исследовании продолжительностью 12 нед (ActConnect). Авторы установили, что динамика боли у пациентов с РА и аксиальным спондилоартритом коррелирует с активностью болезни и выраженностью боли на исходном этапе.

Японские исследователи изучали связь между болью в поясничном отделе позвоночника и качеством жизни у 414 пациентов с РА. Они использовали опросник японской ортопедической ассоциации для оценки боли в спине (JOABPEQ) [23]. Было продемонстрировано, что боль в нижней части спины испытывали 24,9% пациентов (в нашем исследовании

Таблица 3. Выраженность дегенеративных изменений в поясничном отделе позвоночника, M (min; max), баллы (n=151)
Table 3. Severity of degenerative changes in the lumbar spine, M (min; max), score (n=151)

Сегмент	Исходно	При повторном обследовании	p
T_{XII}–L_I	0,60 (0; 3,0)	0,80 (0; 3,0)	0,01
$L_{I–II}$	0,61 (0; 4,0)	0,85 (0; 4,0)	0,001
$L_{II–III}$	0,68 (0; 4,0)	1,04 (0; 4,0)	0,0003
$L_{III–IV}$	0,78 (0; 4,0)	1,00 (0; 4,0)	0,01
$L_{IV–V}$	0,90 (0; 4,0)	1,26 (0; 4,0)	0,001

лиц с болью в спине было значительно больше – 63% исходно и 77% в конце наблюдения). В качестве значимых факторов, связанных с болью в спине, были выделены индекс массы тела (отношение шансов, ОШ 1,116), число болезненных суставов (ОШ 1,598), интенсивность боли по ВАШ (ОШ 1,016) и индекс HAQ (ОШ 2,392). Интенсивность боли в поясничном отделе обратно коррелировала с различными показателями опросника JOABPEQ, включая функцию поясничного отдела, способность ходить, функцию социальной жизни и психическое здоровье. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что выраженная боль в грудном отделе позвоночника была взаимосвязана со степенью активности РА в конце наблюдения, а в поясничном отделе – с возрастом, суточной дозой ГК, DAS28 в конце наблюдения, HAQ, дегенеративными изменениями в $L_{II–III}$, $L_{III–IV}$, $L_{IV–V}$ в конце наблюдения.

ОП, низкие значения МПК рассматриваются как фактор риска вертебральных переломов и, как следствие, боли в спине. Проведенный нами анализ не установил связи интенсивности боли в спине с МПК, стандартным отклонением по Т-критерию, периферическими переломами, деформациями (переломами) позвонков.

Заключение. Таким образом, за время многолетнего наблюдения (в среднем 9,7±1,7 года) доля женщин с болью в спине возросла с 63 до 77%. Средний возраст на момент появления боли в спине составлял 53,6±12,2 года. В течение исследования отмечено увеличение числа больных с жалобами на боль в поясничном отделе с 77 (51%) до 101 (67%). Появилась или усилилась боль в грудном отделе позвоночника у 31 (20%), в поясничном – у 65 (43%) больных.

При включении в исследование выраженную боль (>40 мм) в грудном отделе испытывали 23 (62%) пациентки, в поясничном – 56 (73%), в конце наблюдения – соответственно 26 (60%) и 78 (77%). Выраженная боль в грудном отделе позвоночника была связана со степенью активности РА в конце наблюдения, а в поясничном отделе – с возрастом, суточной дозой ГК, HAQ, активностью РА по DAS28 и дегенеративными изменениями в $L_{II–III}$, $L_{III–IV}$, $L_{IV–V}$ в конце наблюдения.

При корреляционном анализе не установлено статистически значимой связи хронической боли в спине с деформацией позвонков, периферическими переломами в анамнезе, МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, значением стандартного отклонения <-2,5 по Т-критерию. Боль в спине, следует оценивать регулярно, чтобы своевременно использовать стратегии управления болью.

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа выраженной (>40 мм) боли в грудном и поясничном отделах позвоночника при многолетнем проспективном наблюдении, r (n=151)
Table 4. Results of correlation analysis for severe (>40 mm) back pain in the thoracic and lumbar spine during long-term prospective follow-up, r (n=151)

Показатель	Боль в грудном отделе	Боль в поясничном отделе
Исходный возраст, годы	-0,040	0,237*
Исходный возраст ≥55 лет	-0,039	0,160*
Возраст при повторном обследовании, годы	-0,069	0,197*
Активность РА при повторном обследовании (0–3)	**0,327***	0,241*
DAS28 при повторном обследовании	0,116	0,269*
Среднесуточная доза ГК исходно, мг	0,090	-0,209*
HAQ:		
исходно	0,086	0,207*
при повторном обследовании	0,143	0,217*
Дегенеративные изменения при повторном обследовании:		
$L_{I–II}$	0,039	0,295*
$L_{III–IV}$	0,138	0,300*
$L_{IV–V}$	0,052	0,308*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 17-57. [Nasonov EL, editor. Rheumatoid arthritis. In: Russian clinical recommendations. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. P. 17-57].

2. Neva MH, Häkkinen A, Isomäki P, Sokka T. Chronic back pain in patients with rheumatoid arthritis and in a control population: prevalence and disability – a 5-year follow-up.

Rheumatology (Oxford). 2011 Sep;50(9): 1635-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker173. Epub 2011 May 10.
3. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3104-12. doi: 10.1002/art.22117.
4. Zhu S, Xu W, Luo Y, et al. Cervical spine involvement risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017 May; 20(5):541-549. doi: 10.1111/1756-185X. 13096. Epub 2017 May 19.
5. Terashima Y, Yurube T, Hirata H, et al. Predictive Risk Factors of Cervical Spine Instabilities in Rheumatoid Arthritis: A Prospective Multicenter Over 10-Year Cohort Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Apr 15;42(8):556-564. doi: 10.1097/BRS.0000000000001853.
6. Joaquim AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015 Dec;14(12):1116-22. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.015. Epub 2015 Jul 31.
7. Jurik AG. Imaging the spine in arthritis – a pictorial review. *Insights Imaging*. 2011 Apr; 2(2):177-191. doi: 10.1007/s13244-010-0061-4. Epub 2011 Jan 8.
8. Simonin A, Borsotti F, Chittur-Viswanathan G, Duff JM. Progressive quadriparesis caused by anterior odontoid screw upward migration in rheumatoid arthritis. *Spine J*. 2016 May;16(5):e309-10. doi: 10.1016/j.spinee. 2015.11.023. Epub 2015 Nov 23.
9. Zha AM, Di Napoli M, Behrouz R. Prevention of Stroke in Rheumatoid Arthritis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Dec;15(12):77. doi: 10.1007/s11910-015-0600-y.
10. Yamada K, Suzuki A, Takahashi S, et al. Risk factors for low back pain increase in rheumatoid arthritis: Analysis of a 7-year follow-up study. *Mod Rheumatol*. 2022 Oct 15; 32(6):1027-1034. doi: 10.1093/mr/roab106.
11. Drouet J, Gossec L, Jacquemin C, et al. Fluctuation of pain is frequent in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis: A 12 weeks prospective study of 165 patients. *Joint Bone Spine*. 2022 May;89(3):105306. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105306. Epub 2021 Nov 2.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
13. Лесняк ОМ, редактор. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: ИПК «Литера»; 2012. 24 с.
[Lesnyak OM, editor. Clinical guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis. Yaroslavl: IPK "Litera"; 2012. 24 p.].
14. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137-48. doi: 10.1002/jbmr. 5650080915.
15. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;(2):4-47.
[Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021;(2):4-47. (In Russ.)].
16. Смирнов АВ. Рентгенологическая диагностика первичного остеопороза. Современная ревматология. 2011;5(1):47-52.
[Smirnov AV. X-ray diagnosis of primary osteoporosis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1): 47-52. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-651
17. Kim D, Cho SK, Choi CB, et al. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2016 Sep; 36(9):1205-14. doi: 10.1007/s00296-016-3453-z. Epub 2016 Mar 10.
18. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/826_1.
19. Луцик АА, Садовой МА, Крутько АВ и др. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника. Новосибирск: Наука; 2012. 264 с.
[Lutsik AA, Sadovoi MA, Krut'ko AV, et al. Degenerative and dystrophic diseases of the spine. Novosibirsk: Nauka; 2012. 264 p.].
20. Попелянский ЯЮ. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ, 2003. 672 с.
[Popelyanskii YaYu. Orthopaedic neurology (vertebroneurology). A guide for doctors. Moscow: MEDpress-inform; 2003. 672 p.].
21. Осна АИ. Новые взгляды на патогенетическое хирургическое лечение остеохондроза позвоночника. В кн.: Осна АИ. Остеохондрозы позвоночника. Новокузнецк; 1973. Т.2. С. 233-240.
[Osna AI. New views on pathogenetic surgical treatment of osteochondrosis of the spine. In: Osna AI. New perspectives on pathogenetic surgical treatment of spinal osteochondrosis. Osteochondrosis of the spine. Novokuzneck: 1973. Vol. 2. P. 233-240].
22. Drouet J, Gossec L, Jacquemin C, et al. Fluctuation of pain is frequent in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis: A 12 weeks prospective study of 165 patients. *Joint Bone Spine*. 2022 May;89(3):105306. doi: 10.1016/ j.jbspin.2021.105306. Epub 2021 Nov 2.
23. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, et al. Scoliosis-related factors in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):352-7. doi: 10.3109/ 14397595.2015.1097016. Epub 2015 Nov 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.05.2025/15.07.2025/19.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках Государственного задания по выполнению фундаментальных научных исследований по теме «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии». Государственная регистрация № 1021051503137-7 РК 122040400051-3.

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 the state assignment for basic scientific research on the topic: "Development of a personalized treatment program for refractory rheumatoid arthritis based on molecular-genetic and molecular-biological predictors. Creation and pilot of a registry of patients with rheumatoid arthritis resistant to conventional anti-inflammatory therapy". State registration number: 1021051503137-7 РК 122040400051-3.

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.

Коваленко П.С. https://orcid.org/0000-0002-6076-4374
Дыдыкина И.С. https://orcid.org/0000-0002-2985-8831
Смирнов А.В. https://orcid.org/0000-0001-7418-9369
Глухова С.И. https://orcid.org/0000-0002-4285-0869
Насонов Е.Л. https://orcid.org/0000-0002-1598-8360

CC BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Эволюция терапии остеоартрита: синергизм комбинированного применения диацереина и хондроитина сульфата

Наумов А.В.[1,2], Унковский А.В.[1], Ховасова Н.О.[1,2], Фокеев Д.К.[1], Деменок Д.В.[1], Мешков А.Д.[1]

[1]ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» и [2]кафедра болезней старения ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

[1,2]Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Остеоартрит (ОА) – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов. Перспективной и целесообразной комбинацией для его лечения представляется сочетание диацереина и хондроитина сульфата (ХС). Данные о механизмах действия этих препаратов позволяют предположить их синергический эффект в отношении разных звеньев патогенеза ОА.

***Целью** настоящего исследования являлось изучение безопасности и эффективности применения комбинированного препарата – диацереин + ХС (Диафлекс Хондро) при ОА коленных суставов.*

***Материал и методы.** В исследование включено 180 пациентов с ОА коленных суставов, которые были разделены на три равные группы. В 1-й группе назначался диацереин + ХС, во 2-й – монотерапия диацереином, в 3-й – ХС. Эффективность терапии оценивали по динамике интенсивности боли по ВАШ, счета по WOMAC (подразделы «Боль», «Скованность», «Функция»), количеству принятых доз ибупрофена за период наблюдения. Комбинированный препарат применялся в суточной дозе 100 мг диацереина + 800 мг ХС в сравнении с 1000 мг ХС и 100 мг диацереина, назначавшихся в виде монотерапии. Длительность лечения составила 16 нед. Для оценки безопасности регистрировали возникшие на фоне терапии случаи нежелательных явлений (НЯ).*

***Результаты и обсуждение.** Диафлекс Хондро статистически значимо превосходил по эффективности оба варианта монотерапии по влиянию на интенсивность боли как по ВАШ, так и по WOMAC на протяжении всего периода наблюдения. Если на 4-й неделе наблюдения снижение интенсивности боли по ВАШ составляло в 1-й группе (комбинированный препарат) 11,07±9,80 мм, то на 16-й неделе – уже 33,78±14,17 мм, во 2-й группе (диацереин) соответственно – 9,48±13,15 и 27,12±14,77 мм, в 3-й группе (ХС) – 8,05±11,31 и 21,87±14,57 мм. Показатели WOMAC также претерпели положительную динамику: уменьшение боли в 1-й группе на 8-й неделе достигало 12,72 балла, а к 16-й неделе оно составляло 21,8 балла, во 2-й группе – соответственно 9,13 и 18,35 балла, в 3-й группе – 8,6 и 16,38 балла.*

При оценке динамики потребности в дополнительном приеме ибупрофена обнаружено статистически значимое превосходство комбинированного препарата перед монотерапией ХС (p=0,004). Количество принятых доз ибупрофена за 16 нед терапии составило при использовании комбинированного препарата 13,58±13,96, диацереина – 19,45±15,19, ХС – 27,03±22,56.

Всего за время наблюдения в трех группах зарегистрировано 12 случаев НЯ, которые характеризовались легкой степенью и проявлялись в виде нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

***Заключение.** У пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии применение комбинированного препарата диацереина и ХС (Диафлекс Хондро) показало лучшие результаты, чем монотерапия диацереином или ХС.*

***Ключевые слова:** остеоартрит коленных суставов; лечение; комбинированный препарат; диацереин; хондроитина сульфат.*

Контакты:** Антон Вячеславович Наумов; **nanton78@gmail.com

***Для цитирования:** Наумов АВ, Унковский АВ, Ховасова НО, Фокеев ДК, Деменок ДВ, Мешков АД. Эволюция терапии остеоартрита: синергизм комбинированного применения диацереина и хондроитина сульфата. Современная ревматология. 2025;19(4):60–65. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-60-65*

Evolution of osteoarthritis therapy: synergy of combined use of diacerein and chondroitin sulfate

Naumov A.V.[1,2], Unkovsky A.V.[1], Khovasova N.O.[1,2], Fokeev D.K.[1], Demenok D.V.[1], Meshkov A.D.[1]

[1]Russian Gerontological Scientific and Clinical Center and [2]Department of Aging-Associated Diseases, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russia (Pirogov University), Moscow

[1,2]16, 1st Leonova Street, Moscow 129226, Russia

Osteoarthritis (OA) is one of the most common joint disorders. A promising and rational treatment combination is diacerein with chondroitin sulfate (CS). Their mechanisms of action suggest a potential synergistic effect on various pathogenetic pathways of OA.

Objective: *to evaluate the safety and efficacy of a combined preparation of diacerein and CS (Diaflex Chondro) in patients with knee OA.*

Material and methods. *The study included 180 patients with knee OA, randomized into three equal groups. Group 1 received a combination of diacerein and CS, Group 2 received diacerein monotherapy, and Group 3 received CS monotherapy. Treatment efficacy was assessed using changes in pain intensity on the Visual Analogue Scale (VAS), WOMAC scores (Pain, Stiffness, Function subscales), and the number of ibuprofen doses taken during the 16-week treatment period. The daily dosage of the combination therapy was 100 mg diacerein + 800 mg CS, compared with 1000 mg CS or 100 mg diacerein in monotherapy. Adverse events (AEs) were recorded to assess safety.*

Results and discussion. *The combination therapy (Diaflex Chondro) demonstrated statistically significant superiority over both monotherapy groups in reducing pain intensity (VAS and WOMAC) throughout the 16-week study. At week 4, the VAS pain reduction in Group 1 was 11.07±9.80 mm and reached 33.78±14.17 mm by week 16. In Group 2, the reduction was 9.48±13.15 mm at week 4 and 27.12±14.77 mm at week 16. In Group 3, these values were 8.05±11.31 mm and 21.87±14.57 mm, respectively. WOMAC pain scores also improved: Group 1 showed a reduction of 12.72 points at week 8 and 21.8 points at week 16; Group 2 – 9.13 and 18.35 points; Group 3 – 8.6 and 16.38 points, respectively.*

The need for additional ibuprofen use was significantly lower in the combination group compared to CS monotherapy (p=0.004). The average number of ibuprofen doses over 16 weeks was 13.58 ± 13.96 (combination), 19.45±15.19 (diacerein), and 27.03±22.56 (CS).

Twelve AEs were reported across the three groups, all mild and related to gastrointestinal disturbances.

Conclusion. *In patients with stage II–III knee OA, the combination of diacerein and CS (Diaflex Chondro) proved more effective than either agent used alone.*

Keywords: *knee osteoarthritis; treatment; combination therapy; diacerein; chondroitin sulfate.*

Contact: *Anton Vyacheslavovich Naumov;* ***nanton78@gmail.com***

For citation: *Naumov AV, Unkovsky AV, Khovasova NO, Fokeev DK, Demenok DV, Meshkov AD. Evolution of osteoarthritis therapy: synergy of combined use of diacerein and chondroitin sulfate. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):60–65. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-60-65*

Одним из наиболее распространенных заболеваний суставов является остеоартрит (ОА), частота которого составляет около 15–18% [1–3]. По мнению профильных ассоциаций, ОА представляет собой значимую медико-социальную проблему. Это связано и с его распространенностью, которая увеличивается по мере старения населения, и с его последствиями. По данным исследования ЭВКАЛИПТ, ОА выявляется более чем у 60% пациентов старше 65 лет [4, 5]. В сериях эпидемиологических исследований последних лет установлено независимое негативное влияние ОА на сердечно-сосудистую, онкологическую и общую смертность [6, 7]. Более того, в ряде работ доказаны общие патогенетические механизмы прогрессирования ОА у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом с точки зрения патогенеза соматической патологии [8]. Вместе с тем публикации последних лет четко указывают на неудовлетворенность большинства пациентов с ОА назначенной терапией [9]. Продолжает накапливаться информация о рисках применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что заставляет пересматривать стратегию терапии ОА. Растет число пациентов, которые отмечают значительное снижение эффективности ранее успешного длительного использования препаратов из группы симптоматических средств замедленного действия для лечения ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA, или болезнь-модифицирующие препараты при остеоартрите – Disease-Modifyng Osteoarthritis Drug), например глюкозамина, хондроитина сульфата (ХС), неомыляемых соединений авокадо и сои, а это требует поиска новых средств, в том числе комбинированных, для продолжительной терапии.

Молекулярные и биохимические изменения в тканях сустава при ОА соответствуют воспалению [10]. Воспаление при ОА является низкоинтенсивным, однако его способность к хронизации при отсутствии ярких клинических проявлений, типичных для других воспалительных заболеваний суставов, вносит решающий вклад в прогрессирование болезни. Механическое повреждение компонентов сустава приводит к высвобождению DAMPs (молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением – HMGB1, S100-белки и фибронектин), которые связываются с Toll-подобными рецепторами на поверхности синовиоцитов, макрофагов и хондроцитов. Макрофаги, активированные DAMPs, продуцируют воспалительные цитокины – интерлейкин (ИЛ) 1β, фактор некроза опухоли α (ФНОα) и ИЛ6, – которые, в свою очередь, стимулируют выработку металлопротеиназ (ММП), поддерживают хронический воспалительный процесс, способствуют синтезу белков острой фазы [11–13]. Также в ответ на воспаление и механическое повреждение увеличивается уровень активных форм кислорода, что повышает интенсивность воспаления и усиливает процесс повреждения структур сустава [14].

Отмечается тесная ассоциация ОА с другими заболеваниями: у пациентов с ОА вероятность наличия какого-либо сопутствующего заболевания в 1,2 раза выше, чем у лиц без ОА, и в 2,5 раза выше вероятность наличия ≥3 сопутствующих патологий. К сопутствующим заболеваниям с наибольшим риском развития относятся: метаболический синдром и ожирение [15], сердечно-сосудистые заболевания (особенно гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца). Отмечается также высокий риск инсульта и других тромбоэмболических событий, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, в частности, язвенной болезни), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета 2-го типа, депрессии [16, 17]. Последствия ОА ложатся тяжелым бременем на систему здравоохранения, а учитывая общую тенденцию к увеличению продолжительности жизни и старению населения, экономические затраты, связанные с ОА, будут неуклонно расти [4, 18–21].

Традиционно основной группой фармакологических средств для лечения ОА являются НПВП. Они используются в качестве симптом-модицифирующей терапии, позволяющей снижать интенсивность боли. Однако их применение сопряжено со значительными ограничениями (данная терапия не влияет на основные звенья патогенеза ОА, обусловливающие развитие хронического низкоинтенсивного воспаления) и повышением сердечно-сосудистого риска, в том числе тромбоэмболических осложнений [22–24], риска прогрессирования ХБП [25], осложнений со стороны ЖКТ [26]. Однако в настоящее время в клинической практике недостаточно назначения средств, направленных исключительно на устранение симптомов. Учитывая накопившийся объем данных о препаратах группы SYSADOA (ХС, глюкозамин, диацереин), свидетельствующий об их патогенетическом действии на воспаление и поддержание гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса, целесообразность использования этих средств в каждом случае лечения ОА не вызывает сомнения.

Терапия ОА направлена прежде всего на уменьшение низкоинтенсивного воспаления, коррекцию метаболических нарушений и улучшение функции сустава.

Говоря о возможностях контроля как симптомов, так и патогенетических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования ОА, необходимо особо отметить препарат диацереин (диацетилреин). Диацереин отличается от НПВП механизмом действия: он не является прямым ингибитором циклооксигеназы, а значит, при его приеме у пациентов не наблюдается нежелательных явлений (НЯ), характерных для НПВП (риск тромбоэмболических осложнений, ульцерогенное действие, нефротоксичность и т. д.), что делает его препаратом выбора у полиморбидных пациентов.

Диацереин – производное антрахинона, основным активным метаболитом которого служит реин. Препарат оказывает многофакторное влияние на течение воспалительных реакций при ОА. Диацереин подавляет активность ИЛ1β, одного из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в процессе дегенерации хряща, следствием чего становится снижение выработки ММП (ММП1, ММП3 и ММП13), которые разрушают коллаген и протеогликаны хрящевого матрикса. Он также уменьшает экспрессию других провоспалительных медиаторов, включая ФНОα и ИЛ6. Кроме того, диацереин подавляет выработку провоспалительных адипокинов (лептин, резистин), что может быть особенно полезно для пациентов с ожирением. После прекращения приема диацереина его терапевтический эффект сохраняется еще несколько месяцев благодаря способности препарата модулировать воспалительные и дегенеративные процессы в суставе [27–29].

Согласно данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, проведенного в Китае, не было выявлено существенных различий между диацереином и НПВП по влиянию на интенсивность боли и скованность в суставах по WOMAC и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в период лечения, однако и пациенты, и исследователи считали диацереин более эффективным [30]. Кроме того, диацереин превосходил НПВП в улучшении симптоматики ОА коленных суставов по WOMAC и ВАШ в течение наблюдения после окончания лечения [30–32].

За последние 20 лет накоплены убедительные фундаментальные и клинические доказательства патогенетической и клинической эффективности ХС [33], что позволило Европейскому обществу по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) в рекомендациях 2019 г. выделить ХС как средство базисной терапии ОА. ХС относится к классу природных гликозаминогликанов и представляет собой неразветвленный сложный полисахарид, состоящий из повторяющейся дисахаридной структуры глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина. ХС является ключевым компонентом хрящевого матрикса и синовиальной жидкости, способным замедлять прогрессирование ОА, что было продемонстрировано в различных исследованиях [34, 35]. ХС способен модулировать патофизиологические процессы, развивающиеся при ОА, посредством снижения продукции провоспалительных цитокинов ИЛ1β и ФНОα, подавления активации NFκB, уменьшения уровня активных форм кислорода. Кроме того, ХС оказывает защитное действие на структуру хряща и ускоряет его регенерацию, стимулируя выработку протеогликанов и коллагена II типа, усиливая синтез гиалуроновой кислоты, что также улучшает вязкоэластические свойства синовиальной жидкости [36]. По данным метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, каких-либо проблем с безопасностью, связанных с применением ХС, выявлено не было [32, 37, 38].

Как упоминалось выше, в настоящее время появилось много пациентов с ОА, которые на протяжении последних лет принимали SYSADOA, например неомыляемые соединения авокадо и сои, хондроитин или глюкозамин либо их комбинацию, и заявляют о снижении их эффективности. Вместе с тем имеются убедительные данные, демонстрирующие благоприятные результаты использования многокомпонентных средств (например, гликозаминогликан-пептидного комплекса), а также доказательства преимущества комбинированных средств перед монокомпонентными [33, 39, 40]. Существует гипотеза, что комбинация средств, традиционно применяемых в виде монотерапии, позволит повысить эффективность лечения [40]. Перспективной и целесообразной комбинацией представляется сочетание диацереина и ХС. Данные о механизмах действия этих препаратов позволяют предположить их синергический эффект в отношении разных звеньев патогенеза ОА, клинически проявляющийся в более выраженном снижении интенсивности боли, усилении противовоспалительных свойств, хондропротективном и антиоксидантном действии, что может стать перспективным подходом в лечении ОА, особенно у полиморбидных пациентов с высокой скоростью прогрессирования заболевания.

Первым комбинированным препаратом, объединяющим диацереин и ХС, является Диафлекс Хондро[1] (ДХ). В состав 1 капсулы входит 25 мг диацереина + 200 мг ХС.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности применения ДХ при ОА.

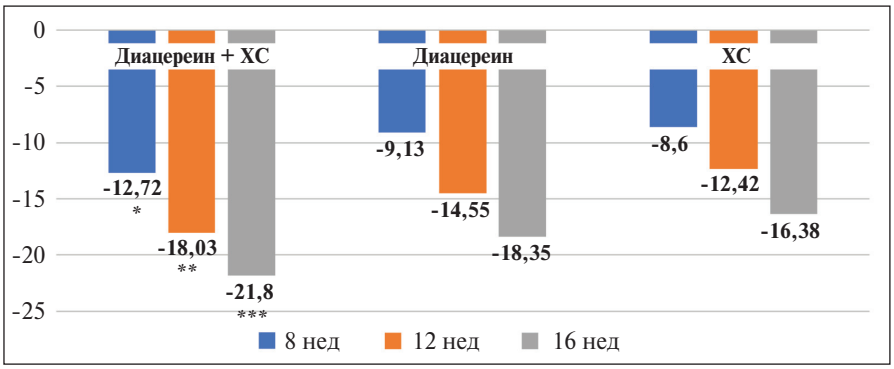
Материал и методы. В исследование включено 180 пациентов с ОФ коленных суставов. Больные были разделены на три равные группы. В 1-й группе назначался диацереин + ХС

[1]К.О. Ромфарм Компании С.Р.Л. (Румыния).

Снижение интенсивности боли по ВАШ, мм, M±SD
Reduction in pain intensity (VAS), mm, M±SD

Длительность наблюдения	Диацереин + ХС	Диацереин	ХС	p
4 нед	11,07±9,80	9,48±13,15	8,05±11,31	0,0052
8 нед	17,00±16,37	12,08±11,91	12,72±15,89	0,0026
12 нед	24,82±15,12	18,22±11,68	16,43±13,98	<0,0001
16 нед	33,78±14,17	27,12±14,77	21,87±14,57	<0,0001

(Диафлекс Хондро), во 2-й проводилась монотерапия диацереином (Артродарин®), в 3-й – ХС (Структум). В качестве показателей эффективности были выбраны динамика интенсивности боли по ВАШ, счета по WOMAC (подразделы «Боль», «Скованность», «Функция», оценка которых проводится с помощью 24 вопросов, позволяющих получить характеристику боли, ригидности суставов и функциональной активности пациентов), количество принятых доз ибупрофена за период наблюдения (1 доза – 400 мг). При этом ДХ применялся в суточной дозе 100 мг диацереина + 800 мг ХС в сравнении с 1000 мг ХС и 100 мг диацереина, назначавшихся в виде монотерапии. Длительность лечения составила 16 нед. Для оценки безопасности регистрировали возникшие на фоне терапии случаи нежелательных явлений (НЯ).



*Уменьшение интенсивности боли по WOMAC, баллы. * – p=0,0003, ** – p=0,0001, *** – p=0,0005*
*Reduction in pain intensity (WOMAC), points. *p=0.0003, **p=0.0001, ***p=0.0005*

Статистический анализ данных выполнен с использованием программ Statsoft Statistica Professional 13 и Microsoft Excel 2016. Для количественных признаков предварительно оценивалось соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка. Для оценки однородности дисперсий применялся тест Левена. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось с помощью параметрического дисперсионного анализа (ANOVA) с последующими множественными сравнениями (критерий Ньюмена–Кейлса) либо непараметрического дисперсионного анализа по критерию Краскела–Уоллиса. Сравнение показателей внутри группы до и после лечения проводилось с использованием Т-критерия для связанных выборок либо критерия Вилкоксона. Сравнение показателей внутри группы до и после лечения выполнялось с использованием критерия Вилкоксона. Внутригрупповые сравнения также проведены с использованием непараметрического дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA Фридмана). Качественные признаки анализировались с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Комбинированный препарат Диафлекс Хондро статистически значимо превосходил по эффективности оба варианта монотерапии по влиянию на интенсивность боли как по ВАШ (см. таблицу), так и по WOMAC (см. рисунок) на протяжении всего периода наблюдения.

При оценке динамики потребности в дополнительном приеме симптом-модифицирующей терапии (количества принятых доз ибупрофена) обнаружено статистически значимое превосходство комбинированного препарата диацереин +ХС перед монотерапией ХС (p=0,004). При сравнении групп, получавших комбинированный препарат и диацереин, разница была меньше и не достигала статистической значимости (p=0,11). Количество принятых доз ибупрофена (1 доза – 400 мг) за 16 нед терапии составило при использовании Диафлекс Хондро – 13,58±13,96, диацереина – 19,45±15,19, ХС – 27,03±22,56.

Всего за период наблюдения зарегистрировано 12 случаев НЯ, из которых 4 (6,67%) было отмечено в 1-й группе (диацереин + ХС), 6 (10,00%) – в 2-й группе (диацереин) и 2 (3,33%) – в 3-й группе (ХС). Во всех случаях НЯ характеризовались легкой степенью и проявлялись в виде нарушений со стороны ЖКТ (диарея, диспепсия и тошнота, боль в животе). Все НЯ завершились полным разрешением и не потребовали прекращения лечения или назначения дополнительной терапии.

Обсуждение. Таким образом, в группе пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии применение комбинированного препарата диацереина и ХС показало лучшие результаты, чем монотерапия диацереином или ХС. У больных, получавших Диафлекс Хондро, наблюдалось более выраженное снижение интенсивности боли на протяжении всего периода наблюдения. У них также отмечалась меньшая потребность во вспомогательной симптоматической терапии. Данные, полученные в клиническом исследовании эффективности и безопасности комбинированного препарата Диафлекс Хондро, указывают на возможность использования его в качестве базисной терапии ОА с учетом синергического фармакологического действия диацереина и ХС.

Несмотря на существенные достижения в изучении патогенеза ОА, определение значения коморбидных заболеваний в его прогрессировании, а также возможной роли препаратов

для лечения артериальной гипертензии и сахарного диабета (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и метформин) в замедлении его развития [41–43], в настоящее время существенно пересматривается стратегия ведения пациентов с ОА. В связи с ростом числа пациентов, у которых монотерапия SYSADOA теряет результативность, встает вопрос о необходимости комбинированной терапии этими препаратами для повышения эффективности лечения.

Очевидно, что наиболее целесообразно комбинировать препараты с разными патогенетическими мишенями. Появление нового лекарственного препарата – комбинации диацереина и ХС (Диафлекс Хондро), расширяет возможности подавления воспаления и уменьшения симптомов ОА. Сочетанное влияние ХС, который тормозит транслокацию NF-κB, и диацереина, который снижает активность и количество рецепторов к ИЛ1β, может обеспечить более мощное воздействие на воспаление в структурах сустава, чем монотерапия этими препаратами. Данные настоящего исследования подтверждают, что комбинация диацереина и ХС более эффективна, чем каждый из этих препаратов в отдельности.

Заключение. По сути, мы являемся свидетелями эволюции терапии ОА, в которой в настоящее время происходит смещение акцента на использование комбинаций препаратов, имеющих разные патогенетические мишени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sharma L, Kapoor D, Issa S. Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Mar;18(2):147-56. doi: 10.1097/01.bor.0000209426.84775.f8.
2. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Jan;17(1):59-66. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9.
3. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):819-828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
4. Ткачева ОН, Воробьева НМ, Котовская ЮВ и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3985.
[Tkacheva ON, Vorob'eva NM, Kotovskaya YuV, et al. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2020;25(10):3985. (In Russ.)].
5. Наумов АВ, Воробьёва НМ, Ховасова НО и др. Распространённость 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 EVCALIPT epidemiological study. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;(12):1485-1493. (In Russ.)].
6. Lo K, Au M, Ni J, Wen C. Association between hypertension and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Orthop Translat.* 2021 Jun 12; 32:12-20. doi: 10.1016/j.jot.2021.05.003.
7. Veronese N, Honvo G, Bruyere O, et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res.* 2023 Feb;35(2):245-252. doi: 10.1007/s40520-022-02289-4. Epub 2022 Nov 4..
8. Zhang Y, Wang Y, Zhao C, et al. Effects of blood pressure and antihypertensive drug on osteoarthritis: a mendelian randomized study. *Aging Clin Exp Res.* 2023 Nov;35(11):2437-2444. doi: 10.1007/40520-023-02530-8. Epub 2023 Aug 21.
9. 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.
10. Robinson W, Lepus C, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Oct;12(10):580-92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
11. Goldenberg DL, Egan MS, Cohen AS. Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol.* 1982 Mar-Apr;9(2):204-9.
12. Berenbaum F, Walker C. Osteoarthritis and inflammation: a serious disease with overlapping phenotypic patterns. *Postgrad Med.* 2020 May;132(4):377-384. doi: 10.1080/00325481.2020.1730669
13. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther.* 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
14. Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomed Pharmacother.* 2020 Sep;129:110452. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110452.
15. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2019 Nov; 86(6):725-730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005
16. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Jul;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008.
17. King LK. Osteoarthritis and comorbidity: time for action. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023 Apr;31(4):423-424. doi: 10.1016/j.joca.2023.01.007.
18. Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jul;74(7):1172-1183. doi: 10.1002/art.42089. Epub 2022 Jun 2.
19. 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.
20. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-9.
[Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanakh klinicheskoy meditsiny.* 2018;46(1):32-9. (In Russ.)].
21. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023 Jun;37(2):101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836. Epub 2023 Aug 24.
22. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med.* 2013; 10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388. Epub 2013 Feb 12.
23. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Apr;67(4):674-694. doi: 10.1111/jgs.15767. Epub 2019 Jan 29.
24. Наумов АВ, Ховасова НО. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. Русский медицинский журнал. 2016;(3):197-202.
[Naumov AV, Khovasova NO. Recommended therapy for osteoarthritis: new solutions to old

problems. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(3):197-202. (In Russ.)].
25. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med*. 2007 Mar;120(3):280.e1-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.015.
26. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017 Aug 5;390(10094):613-624. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7. Epub 2017 Feb 25.
27. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1899-906. doi: 10.1001/archinte.166.17.1899.
28. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;2014(2):CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
29. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
30. Zeng F, Wang K, Duan H, et al. Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023 Apr 18;18(1):308. doi: 10.1186/s13018-023-03786-6.
31. Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диацереина. Современная ревматология. 2014;8(4):90-95.
[Karateev AE. Diacerein: Advantages and disadvantages. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):90-95. (In Russ.)].
32. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z
33. Fernandez-Martin S, Gonzalez-Cantalapiedra A, Munoz F, et al. Glucosamine and Chondroitin Sulfate: Is There Any Scientific Evidence for Their Effectiveness as Disease-Modifying Drugs in Knee Osteoarthritis Preclinical Studies? – A Systematic Review from 2000 to 2021. *Animals (Basel)*. 2021 May 29;11(6):1608. doi: 10.3390/ani11061608.
34. Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):779-86. doi: 10.1002/art.20867
35. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007 Dec;96(12):3168-80. doi: 10.1002/jps.20997
36. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
37. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):524-33. doi: 10.1002/art.24255.
38. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is effective in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jul 24;19(1):174. doi: 10.1186/s13075-017-1383-0.
39. Wang Z, Wang R, Yao H, et al. Clinical Efficacy and Safety of Chondroitin Combined with Glucosamine in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Jul 25;2022:5285244. doi: 10.1155/2022/5285244.
40. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Jan;143(1):409-421. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9. Epub 2022 Jan 13.
41. Alimoradi N, Tahami M, Firouzabadi N, et al. Metformin attenuates symptoms of osteoarthritis: role of genetic diversity of Bcl2 and CXCL16 in OA. *Arthritis Res Ther*. 2023 Mar 7;25(1):35. doi: 10.1186/s13075-023-03025-7.
42. Zhu Z, Huang JY, Ruan G, et al. et al. Association of metformin with total joint replacement due to osteoarthritis among patients with type 2 diabetes – A 14 years population-based real world cohort study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021;29:S431-S432.
43. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529-545. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2. Epub 2021 Feb 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.06.2025/28.07.2025/30.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией К.О. Ромфарм Компании С.Р.Л.

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.

The article is sponsored Rompharm Company.

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.

Наумов А.В. https://orcid.org/0000-0002-6253-621X
Унковский А.В. https://orcid.org/0009-0009-1831-0588
Ховасова Н.О. https://orcid.org/0000-0002-3066-4866
Фокеев Д.К. https://orcid.org/0009-0007-8575-2015
Деменок Д.В. https://orcid.org/0000-0002-9837-4224
Мешков А.Д. https://orcid.org/0000-0002-5187-0108

CC BY 4.0

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Применение вспомогательных технологий в лечении пациентов с системной склеродермией: серия клинических случаев

Смелянцева Е.А., Слепова О.А., Николаева Н.А., Лишута А.С., Пак Ю.В., Меньшикова И.В., Беленков Ю.Н.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119048, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2

Пациенты с системной склеродермией (ССД) являются гетерогенной и сложной в лечении группой. Прогрессирование заболевания зачастую может быть ассоциировано не только со снижением качества жизни, но и с развитием тяжелых органных поражений. Возможности лечения пациентов с ССД на сегодняшний день ограниченны, несмотря на значительные успехи, связанные с применением генно-инженерных биологических препаратов.

Использование методов вспомогательного лечения, оказывающих влияние на периферическое сосудистое русло, потенциально могло бы улучшить результаты терапии этой группы больных. В частности, усиленная наружная контрпульсация (УНКП) хорошо зарекомендовала себя при рефрактерной стенокардии. Благодаря положительному влиянию на функцию эндотелия этот метод мог бы использоваться не только в кардиологии, но и при системных заболеваниях соединительной ткани, в основе патогенеза которых лежат прогрессирующее ремоделирование микроциркуляторного русла и гипоксия тканей.

В статье представлена серия клинических случаев, демонстрирующих первый опыт применения УНКП у 3 пациенток с ССД в дополнение к подобранной оптимальной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: *системная склеродермия; лечение; усиленная наружная контрпульсация; капилляроскопия; микроциркуляция.*
Контакты: *Надежда Андреевна Николаева;* ***nadnikolya@yandex.ru***
Для цитирования: *Смелянцева ЕА, Слепова ОА, Николаева НА, Лишута АС, Пак ЮВ, Меньшикова ИВ, Беленков ЮН. Применение вспомогательных технологий в лечении пациентов с системной склеродермией: серия клинических случаев. Современная ревматология. 2025;19(4):66–71. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-66-71*

Use of adjunctive technologies in the treatment of patients with systemic sclerosis: a case series

Smelyantseva E.A., Slepova O.A., Nikolaeva N.A., Lishuta A.S., Pak Yu.V., Menshikova I.V., Belenkov Yu.N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119048, Russia

Patients with systemic sclerosis (SSc) represent a heterogeneous and therapeutically challenging group. Disease progression is often associated not only with reduced quality of life but also with severe organ involvement. Despite advances in the use of biologic agents, treatment options for SSc remain limited.

Adjunctive treatment methods that target the peripheral vascular system may offer therapeutic benefit for this population. Enhanced external counterpulsation (EECP), which has shown efficacy in refractory angina, could also hold potential in systemic connective tissue diseases. Its positive impact on endothelial function suggests utility beyond cardiology in diseases where progressive microvascular remodeling and tissue hypoxia play key pathogenic roles.

This article presents a case series describing the initial experience of EECP use in 3 female patients with SSc as an adjunct to optimized pharmacological therapy.

Keywords: *systemic sclerosis; treatment; enhanced external counterpulsation; capillaroscopy; microcirculation.*
Contact: *Nadezhda Andreevna Nikolaeva;* ***nadnikolya@yandex.ru***
For citation: *Smelyantseva EA, Slepova OA, Nikolaeva NA, Lishuta AS, Pak YuV, Menshikova IV, Belenkov YuN. Use of adjunctive technologies in the treatment of patients with systemic sclerosis: a case series. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4): 66–71. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-66-71*

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – неинвазивный метод вспомогательного кровообращения, в основе которого лежит синхронизированная с электрокардиограммой пациента последовательная восходящая компрессия артериальных сосудов воздушными манжетами на ногах в фазу диастолы сердца с последующей декомпрессией перед систолой (рис. 1). Основными эффектами метода являются повышение перфузии органов и тканей, а также активация процессов неоангиогенеза [1–4]. Известно, что УНКП положительно влияет на эндотелиальную функцию за счет повышения уровня циркулирующего монооксида азота (NO), который оказывает выраженный вазодилатирующий эффект [5]. УНКП также способствует снижению уровня окислительного стресса и концентрации маркеров системной воспалительной реакции (фактор некроза опухоли α и СРБ), что приводит к улучшению состояния эндотелия [5]. Кроме того, благодаря усилению продукции NO повышается выработка сосудистого эндотелиального фактора роста, в результате чего происходит стимуляция ангиогенеза и восстановления микроциркуляторного русла в ишемизированных тканях [1, 3].

В настоящее время приказом Минздрава России от 28.04.2021 N410н УНКП включена в стандарт медицинской помощи взрослым при стабильной ишемической болезни сердца [6]. Наряду с применением в клинической практике по этому показанию продолжают активно изучаться возможности УНКП в терапии пациентов различного профиля. Согласно результатам исследований, УНКП может быть полезна в лечении кардиологических, пульмонологических, эндокринных и иных заболеваний [7–10].

УНКП способна оказать комплексное положительное воздействие на функцию эндотелия, улучшая вазомоторную регуляцию, снижая уровень воспалительного ответа и усиливая неоангиогенез, что позволяет предположить ее эффективность в терапии системных заболеваний. Особенно перспективным данный метод может быть для пациентов с системной склеродермией (ССД). Сосудистые изменения и фиброз тканей являются основными факторами, усугубляющими течение данного заболевания [11]. Повреждение эндотелия, обусловленное провоспалительными цитокинами (интерлейкины, трансформирующий фактор роста β и др.), способствует высвобождению эндотелина 1, что приводит к развитию вазоконстрикции, устойчивой к воздействию NO, и влечет за собой формирование сосудистого ремоделирования, редукции капиллярного русла и гипоксии тканей [12, 13]. Применение УНКП потенциально может усилить эффект традиционного лечения и, вероятно, замедлить прогрессирование симптомов и улучшить качество жизни пациентов.

Приводим клинические наблюдения, демонстрирующие первый опыт использования УНКП у 3 пациенток с ССД. Получено письменное согласие больных на анализ и публикацию медицинских данных.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка С.*, 55 лет (1969 г. рождения), в 2021 г. впервые обратилась в Клинику госпитальной терапии им. А.А. Остроумова (Сеченовский Университет, Москва). Из анамнеза известно, что в ноябре 2017 г. на холоде впервые отметила побеление, а затем покраснение пальцев рук, сопровождавшееся покалыванием, ощущением интенсивного жжения и болью. В поликлинике по месту жительства диагноз поставлен не был, лечение не проводилось. В декабре 2020 г. заметила постепенное уплотнение кожи пальцев рук, появилось затруднение при глотании твердой пищи. В феврале 2021 г. были выявлены антинуклеарный фактор (АНФ) в высоком титре (1:10 000), антитела к топоизомеразе 1 (Scl70) и диагностирована ССД. В связи с наличием синдрома Рейно (СР) была инициирована терапия блокатором кальциевых каналов (БКК) нифедипином по 10 мг. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки определялись участки «матового стекла» в легких, интерстициальная пневмония. При исследовании функции внешнего дыхания выявлено снижение объема форсированного выдоха за 1 с до 70,2%.*

Рис. 1. *Устройство УНКП*
Fig. 1. *Enhanced external counterpulsation (EECP) device*

В связи с нарастанием указанной симптоматики в апреле 2021 г. проведена пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК, преднизолон 500 мг/сут внутривенно в течение 3 дней) с последующим переходом на пероральный прием метилпреднизолона, назначен микофенолата мофетил (ММФ). В связи с неэффективностью нифедипин был отменен, проведены курс лечения алпростадилом и физиотерапия. Терапия при выписке представлена в табл. 1. Диагноз описан ниже.

Основное заболевание. *ССД, диффузная форма: плотный отек кистей, синдром «кисета»; СР, гипотония пищевода, интерстициальная пневмония (множественные участки «матового стекла»), иммунологические нарушения (антитела к Scl70+).* ***Сопутствующие заболевания****. Остеопороз смешанного генеза (постменопаузальный, ГК-индуцированный) без патологических переломов.*

С марта 2022 г. отметила нарастание общей слабости, усиление кожных изменений и проявлений СР, в связи с чем была госпитализирована повторно. При обследовании обнаружено незначительное снижение диффузионной способности легких до 79,7%. К терапии добавлен силденафил (см. табл. 1).

В дополнение к медикаментозной терапии с целью улучшения тканевой перфузии проведен курс УНКП (аппарат EECP Lumenair, Vasomedical Inc., США) с давлением компрессии 160–200 мм рт. ст., состоящий из 10 одночасовых процедур. После курса наблюдалось уменьшение проявлений СР: частоты и выраженности боли и парестезий, вызванных микроциркуляторными нарушениями. По 10-числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) до курса УНКП пациентка оценивала болевые ощущения при явлениях вазоспазма в 5 баллов, после курса – в 2 балла.

В связи с положительной динамикой состояния и хорошей переносимостью УНКП в феврале 2023 г. проведен второй курс (10 одночасовых процедур), после которого пациентка также отметила повышение чувствительности пальцев рук и улучшение качества жизни по опроснику SF-36. До и после лечения оценивалось состояние микроциркуляторного русла с помощью компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) околоногтевого ложа (рис. 2, а, б).

Таблица 1. Медикаментозная терапия пациентки С.
Table 1. Medication therapy of patient S.

Терапия	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.
ГК	Метилпреднизолон 8 мг/сут		Метилпреднизолон 4 мг/сут	
Иммуносупрессоры	ММФ 2000 мг/сут			
Вазоактивные средства	Нифедипин 10 мг/сут Пентоксифиллин 400 мг/сут Алпростадил 20 мг/сут №10 1 раз в 6 мес			
		Силденафил 12,5 мг/сут		
Прочее			Золендроновая кислота 5 мг/год Витамин D 5000 ЕД/сут	
	Омепразол 40 мг/сут			

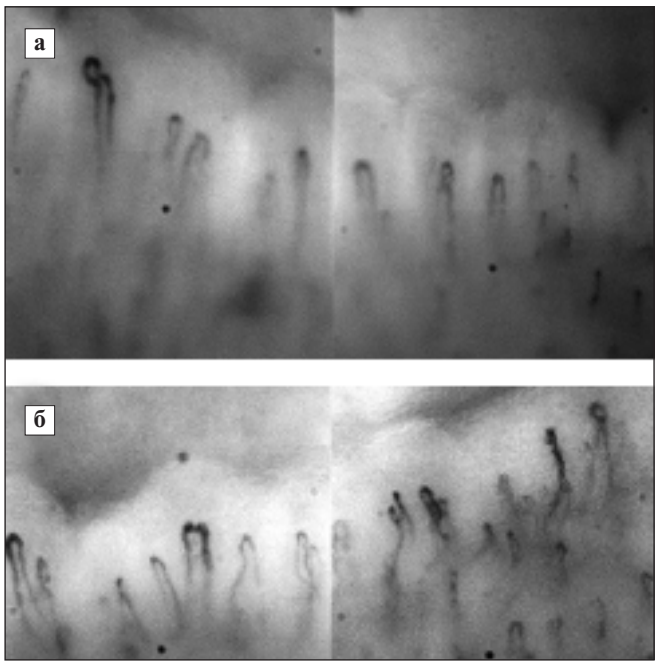


Рис. 2. *Капилляроскопическая картина (ув. 200) пациентки С. исходно (2022 г.; а) и через 2 года наблюдения (февраль 2024 г.; б): а – умеренное снижение плотности капиллярной сети (5–7 капилляров 1 линии в 1 мм), умеренная извитость капиллярного русла, снижение скорости капиллярного кровотока; б – повышение плотности капиллярной сети (6–9 капилляров 1 линии в 1 мм), умеренная извитость капиллярного русла, нормализация скорости капиллярного кровотока*

Fig. 2. *Capillaroscopic image of patient S. at baseline (2022; a) and after 2 years of follow-up (February 2024; b): a – moderate reduction in capillary density (5–7 capillaries per 1 mm in the first row), moderate tortuosity of the capillary loops, reduced capillary blood flow velocity; b – increased capillary density (6–9 capillaries per 1 mm in the first row), moderate capillary tortuosity, normalization of capillary blood flow velocity. Magnification ×200*

Исходно наблюдались умеренное разрежение капиллярной сети, выраженное снижение скорости кровотока. Мониторинг состояния капиллярного русла с 2021 по 2024 г. продемонстрировал стабильное улучшение функциональных (повышение скорости капиллярного кровотока) и структурных (умеренное увеличение плотности микроциркуляторного русла) показателей.

Клиническое наблюдение №2

***Пациентка М.**, 60 лет (1964 г. рождения), в июне 2021 г. впервые обратилась в Клинику госпитальной терапии им. А.А. Остроумова с жалобами на плотный отек кистей и стоп, похолодание и побеление пальцев рук и ног на холоде, боль в коленных и тазобедренных суставах при ходьбе, ощущение затруднения при глотании.*

С 2006 г. периодически отмечала появление выраженной бледности пальцев рук на холоде, по поводу чего не обследовалась. С 2015 г. появились плотные отеки кистей и стоп, трофические язвы на кончиках пальцев кистей, ощущение затруднения при глотании твердой пищи. В июне 2021 г. впервые была госпитализирована в отделение ревматологии Университетской клинической больницы №1 для обследования и лечения. В анализах крови обращали на себя внимание высокие титры АНФ при отсутствии специфических аутоантител, дислипидемия. В связи с тенденцией к гипотензии, терапия БКК не проводилась. При дальнейшем обследовании данных, указывающих на поражение внутренних органов, не получено. Установлен следующий диагноз.

***Основное заболевание.** ССД, лимитированная форма: плотный отек кистей и стоп, СР, дигитальные язвочки (в анамнезе), гипотония пищевода, иммунологические нарушения (АНФ+). **Сопутствующие заболевания**. Дислипидемия. Тревожно-депрессивное расстройство.*

В связи с выраженностью СР проведены внутривенные инфузии алпростадила с положительным эффектом. Для поддержания достигнутого эффекта к лечению был добавлены силденафил, а также цитостатики (метотрексат, МТ).

После выписки пациентка продолжала прием рекомендованных препаратов (табл. 2), однако СР и плотный отек кистей сохранялись. В мае 2022 г. она вновь была госпитализирована, проводилась пульс-терапия ГК (преднизолон 500 мг/сут в течение 3 дней), терапия МТ и алпростадилом с положительной динамикой (уменьшение проявлений СР, отека кистей). Однако было выявлено повышение активности печеночных трансаминаз, что, вероятно, связано с лечением МТ и статинами. Для исключения аутоиммунного гепатита были выполнены исследование крови на антитела к гладкой мускулатуре (ASMA) и иммуноблот, которые оказались отрицательными. МТ и статины были временно отменены, начата гепатопротективная терапия, уровень трансаминаз снизился до нормальных значений. От продолжения лечения МТ было решено отказаться в связи с гепатотоксичностью, впервые был назначен ММФ. Статины были заменены на эзетимиб.

В дополнение к медикаментозной терапии с 2022 г. пациентке проводились курсы УНКП (15 одночасовых процедур каждые 6 мес; давление компрессии – 160–200 мм рт. ст.), на фоне чего уменьшились чувство жжения, покалывания и боль в пальцах рук и ног. До начала терапии УНКП оценка боли по ЧРШ составляла 7 баллов, сразу после завершения курса – 1 балл. Улучшение микроциркуляции под воздействием УНКП повлияло и на скорость заживления трофических язв на кончиках пальцев.

Состояние микроциркуляторного русла оценивалось с помощью КВК, динамика с 2022 по 2024 г. представлена на рис. 3, а, б.

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентки М.
Table 2. Medication therapy of patient M.

Терапия	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.
ГК	Метилпреднизолон 8 мг/сут			
Иммуносупрессоры	МТ 15 мг/нед	ММФ 1500 мг/сут		
Вазоактивные средства	Силденафил 37,5 мг/сут			
Гиполипидемические препараты	Розувастатин 10 мг/сут	Эзетимиб 10 мг/сут		
Прочее	Эзомепразол 40 мг/сут			

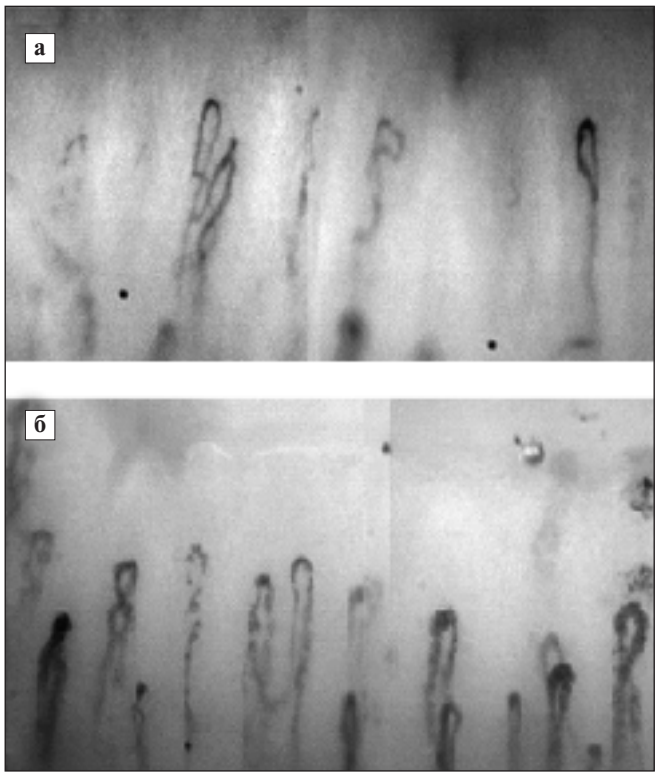


Рис. 3. *Капилляроскопическая картина (ув. 200) пациентки М. исходно (март 2022 г.; а) и через 2 года наблюдения (февраль 2024 г.; б): а – умеренное снижение плотности капиллярной сети (4–5 капилляров 1 линии в 1 мм), умеренная извитость капиллярного русла, снижение скорости капиллярного кровотока; б – повышение плотности капиллярной сети (5–7 капилляров 1 линии в 1 мм), умеренная извитость капиллярного русла, нормализация скорости капиллярного кровотока*

Fig. 3. *Capillaroscopic image of patient M. at baseline (March 2022; a) and after 2 years of follow-up (February 2024; b): a – moderate reduction in capillary density (4–5 capillaries per 1 mm), moderate tortuosity of the capillary loops, reduced capillary blood flow velocity; b – increased capillary density (5–7 capillaries per 1 mm), moderate capillary tortuosity, normalization of capillary blood flow velocity. Magnification ×200*

Клиническое наблюдение №3

Пациентка А.*, 50 лет (1973 г. рождения), наблюдается в Клинике госпитальной терапии им. А.А. Остроумова с сентября 2014 г. В мае 2014 г. впервые отметила онемение пальцев рук, отек кистей и изменение цвета кожи пальцев на холоде. В сентябре 2014 г. в связи с появлением отеков нижних конечностей обратилась к сосудистому хирургу, была диагностирована хроническая венозная недостаточность. С учетом прогрессирования клинических проявлений СР пациентка была консультирована ревматологом, назначен БКК нифедипин – без эффекта. При дообследовании выявлены повышение титра АНФ до 1:640, повышенный уровень антител к Scl70, при капилляроскопии – ранний активный склеродермический тип изменений, на основании чего была диагностирована ССД. В связи с неэффективностью БКК в стационаре проводились терапия алпростадилом, Д-пеницилламином, ГК, а также курс гипербарической оксигенации – с положительной динамикой (уменьшение проявлений СР). После выписки продолжала рекомендованную терапию (табл. 3), состояние оставалось относительно удовлетворительным.*

В феврале 2017 г. у пациентки сформировалась дигитальная язвочка II пальца правой кисти, проводилось лечение у хирурга. В течение последующих 2 мес усилились проявления СР, болезненность в суставах кистей, явления синовита левого коленного сустава на фоне переохлаждения. При КТ обнаружена картина интерстициального поражения легких, что было расценено как прогрессирование основного заболевания. Установлен следующий диагноз.

Основное заболевание. *ССД, лимитированная форма: плотный отек кистей, лица, синдром кисета, склеродактилия, СР, интерстициальное заболевание легких, легочная гипертензия, иммунологические нарушения (антитела к Scl70+).*

Во время госпитализации проводилась пульс-терапия ГК (преднизолон 500 мг/сут в течение 3 дней) и циклофосфаном, назначен ММФ. В связи с легочной гипертензией к лечению добавлен силденафил. На фоне терапии наблюдалось значительное уменьшение отеков кистей, снижение интенсивности боли.

Последующее ухудшение состояния – с сентября 2022 г., когда появились жалобы на боль в коленных суставах, присоединилась болезненность в мелких суставах кистей (курсовой прием нестероидных противовоспалительных препаратов – с кратковременным положительным эффектом), прогрессировали отек кистей и одышка. Ухудшение состояния пациентка связывала с плановым снижением дозы метилпреднизолона до 1,5 таблетки (6 мг/сут). В декабре 2023 г. она была госпитализирована в ревматологическое отделение. Проводилась терапия алпростадилом, метилпреднизолоном, ММФ с незначительным эффектом, в связи с чем была инициирована терапия ритуксимабом. На фоне лечения отмечалась положительная динамика: уменьшение выраженности СР, отека кистей, одышки. В дополнение к медикаментозной терапии в 2023 и 2024 гг. пациентке проводились курсы УНКП из 10 одночасовых процедур (давление компрессии – 160–200 мм рт. ст.), после которых уменьшились частота и выраженность приступов вазоспазма (снижение интенсивности боли по ЧРШ с 8 до 3 баллов).

Оценка состояния микроциркуляторного русла с помощью КВК была затруднена из-за наличия у пациентки склеродактилии с выраженной деформацией концевых фаланг пальцев кистей (рис. 4, а, б). При сравнении данных, полученных в 2023 и 2024 гг., наблюдалось умеренное повышение скорости капиллярного кровотока.

Таблица 3. Медикаментозная терапия пациентки А.
Table 3. Medication therapy of patient A.

Терапия	2014 г.	2017 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.
ГК	Метилпреднизолон 8 мг/сут				
Иммуносупрессоры		ММФ 2000 мг/сут			
Вазоактивные средства	Нифедипин 10 мг/сут				
	Алпростадил 20 мг/сут №10 1 раз в 6 мес	Силденафил 25 мг/сут			
ГИБП				Ритуксимаб 500 мг 1 раз в 6 мес	
Прочее	Омепразол 40 мг/сут Д-пеницилламин 250 мг/сут				

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

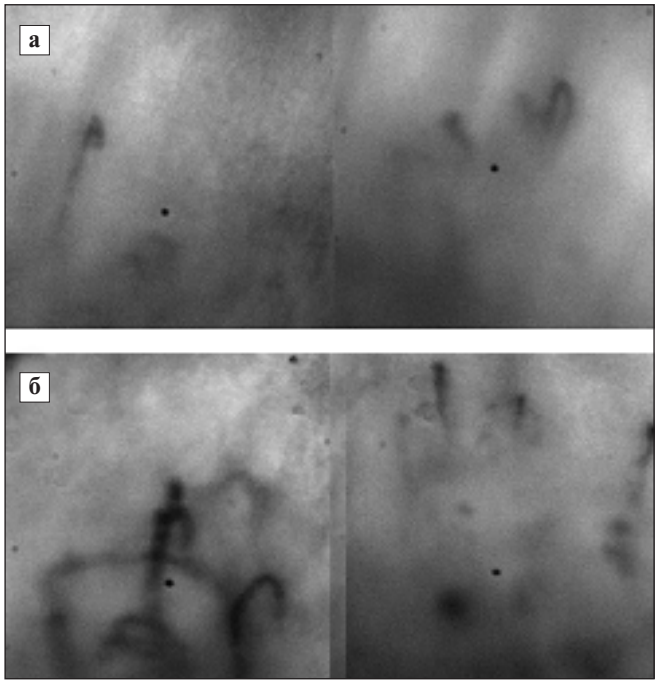


Рис. 4. *Капилляроскопическая картина (ув. 200) пациентки А. исходно (2023 г.; а) и через 1 год наблюдения (2024 г.; б): а – значительное снижение плотности капиллярной сети (2–4 капилляра 1 линии в 1 мм), извитость капиллярного русла, снижение скорости капиллярного кровотока; б – снижение плотности капиллярной сети, умеренная извитость капиллярного русла, улучшение скорости капиллярного кровотока*
Fig. 4. *Capillaroscopic image of patient A. at baseline (2023; a) and after 1 year of follow-up (2024; b): a – significant reduction in capillary density (2–4 capillaries per 1 mm), tortuosity of capillary loops, reduced capillary blood flow velocity; b – persistently reduced capillary density, moderate tortuosity of capillary loops, improved capillary blood flow velocity. Magnification ×200*

Обсуждение. Представленные клинические случаи демонстрируют эффективность УНКП в комплексной терапии ССД, основными компонентами патогенеза которой являются эндотелиальная дисфункция и снижение перфузии тканей [8]. Применение УНКП нацелено на увеличение тканевого кровотока и оксигенации, а также улучшение эндотелиальной функции [9], что было продемонстрировано в исследованиях пациентов с другими заболеваниями (микроваскулярная стенокардия [14, 15], сахарный диабет [16, 17], патология периферических сосудов [18, 19]).

В приведенных клинических наблюдениях после нескольких курсов УНКП на фоне базисной терапии у пациентов с ССД отмечалась стойкая положительная динамика проявлений СР (снижение частоты и интенсивности боли по ЧРШ, улучшение переносимости холода). Данные КВК свидетельствовали об улучшении микроциркуляции кистей в виде повышения скорости кровотока в капиллярах с исходно сниженной перфузией. Таким образом, применение метода УНКП может способствовать замедлению сосудистого ремоделирования, торможению редукции капилляров и прогрессирования фиброза [20, 21]. Улучшение микроциркуляции также может приводить к снижению отечности ткани и уменьшению кожного натяжения, которые являются характерными проявлениями ранней стадии ССД [11].

Применение УНКП не сопровождалось отрицательной динамикой состояния или развитием нежелательных явлений, однако наша работа только описывает наблюдаемые изменения. Для достоверной оценки эффективности метода и уточнения механизмов его влияния на динамику выраженности клинических проявлений ССД и состояние сосудистого русла нужны крупномасштабные исследования.

Заключение. Нами продемонстрированы результаты применения вспомогательного метода немедикаментозного лечения (УНКП) у пациентов с поражением микроциркуляторного русла на фоне ССД. Несомненно, сложно судить об эффективности УНКП у пациентов с ССД по нескольким клиническим наблюдениям. Для изучения возможности использования УНКП в ревматологической практике требуется проведение исследований на большей группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мамиева ЗА, Лишута АС, Беленков ЮН. и др. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):238-247. [Mamieva ZA, Lishuta AS, Belenkov YuN, et al. Possibilities of Enhanced External Counterpulsation Using in Clinical Practice. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2017;13(2):238-247. (In Russ.)].
2. Hui JCK, Lawson WE, Barsness GW. EECP in the treatment of endothelial dysfunction: preventing progression of cardiovascular disease. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2010;7(2):79-87.
3. Бокерия ЛА, Бокерия ОЛ, Глушко ЛА и др. Новые возможности, перспективы и расширение клинических показаний к применению метода усиленной наружной контрпульсации. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2021;22(2):119-29. [Bockeria LA, Bockeria OL, Glushko LA, et al. New opportunities, prospects and the expansion of clinical indications for the use of enhanced external counterpulsation. *Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2021; 22(2):119-29. (In Russ.)].
4. Xu L, Cui M, Zhao W. The Effect of EECP on Ischemic Heart Failure: a Systematic Review. *Curr Cardiol Rep*. 2023 Oct;25(10):1291-1298. doi: 10.1007/s11886-023-01943-1. Epub 2023 Aug 29.
5. Akhtar M, Wu G, Du Z, et al. Effect of External Counterpulsation on Plasma Nitric Oxide and Endothelin-1 Levels. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 1;98(1):28-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.053. Epub 2006 May 3.
6. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_384782/
7. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jun;33(7):1833-40. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00140-0.
8. Subramanian R, Nayar S, Meyyappan C, et al. Effect of Enhanced External Counter Pulsation Treatment on Aortic Blood Pressure, Arterial Stiffness and Ejection Fraction in Patients with Coronary Artery Disease. *J Clin Diagn Res*. 2016 Oct;10(10):OC30-OC34. doi: 10.7860/JCDR/2016/23122.8743. Epub 2016 Oct 1.
9. Sahebjami F, Madani FR, Komasi S, et al. Refractory angina frequencies during 7 weeks treatment by enhanced external counterpulsation in coronary artery disease patients with and without diabetes. *Ann Card Anaesth*. 2019 Jul-Sep;22(3):278-282. doi: 10.4103/aca.ACA_86_18.
10. Zhao M, Huang Y, Li L, et al. Enhanced External Counterpulsation Efficacy on Exercise Endurance in COPD Patients and Healthy Subjects: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Jan 7:15:25-31. doi: 10.2147/COPD.S225566. eCollection 2020.
11. Шилкина НП, Юнонин ИЕ, Столярова СА, Виноградов АА. Эндотелиальная дисфункция и нейрогуморальная регуляция артериального давления у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):445-451. [Shilkina NP, Yunonin IE, Stolyarova SA, Vinogradov AA. Endothelial dysfunction and neurohumoral regulation of blood pressure in patients with systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(4): 445-451. (In Russ.)].
12. Yin Q, Jiang H, Zhang Z, et al. Influence of enhanced external counterpulsation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand Cardiovasc J*. 2023 Dec;57(1):2273223. doi: 10.1080/14017431.2023.2273223. Epub 2023 Oct 24.
13. Romanowska-Prychnicka K, Dziewit M, Lesiak A, et al. Scleroderma and scleroderma-like syndromes. *Front Immunol*. 2024 Jun 3:15:1351675. doi: 10.3389/fimmu.2024.1351675. eCollection 2024.
14. Wang Q, Hao J, Jiang W, Tan Q. Enhanced external counterpulsation increases coronary flow reserve in coronary microvascular disease. *Saudi Med J*. 2023 Dec;44(12): 1277-1282. doi: 10.15537/smj.2023.44.12.20230427.
15. Qin X, Deng Y, Wu D, et al. Does Enhanced External Counterpulsation (EECP) Significantly Affect Myocardial Perfusion? A Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Apr 5;11(4):e0151822. doi: 10.1371/journal.pone.0151822. eCollection 2016.
16. Singh V, Kumari G, Chhajer B, et al. Enhanced external counterpulsation effectiveness on clinical parameters in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(7):151-157. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i7.25219.
17. Nagendra L, Dutta D, Sharma M, Bg H. Impact of Enhanced External Counter-pulsation Therapy on Glycaemic Control in People With Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *TouchREV Endocrinol*. 2023 Nov;19(2):9-15. doi: 10.17925/EE.2023.19.2.8. Epub 2023 Oct 2.
18. Buschmann EE, Brix M, Li L, et al. Adaptation of external counterpulsation based on individual shear rate therapy improves endothelial function and claudication distance in peripheral artery disease. *Vasa*. 2016;45(4): 317-24. doi: 10.1024/0301-1526/a000544.
19. Zhang Y, Zhang Y, Wang Y, et al. Effects of Enhanced External Counterpulsation With Different Sequential Levels on Lower Extremity Hemodynamics. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Dec 24:8:795697. doi: 10.3389/fcvm.2021.795697. eCollection 2021.
20. Munteanu A, Kundnani NR, Caraba A. Nailfold capillaroscopy abnormalities and pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease and systemic sclerosis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024 Feb;28(4): 1314-1326. doi: 10.26355/eurrev_202402_35453.
21. Buschmann EE, Hillmeister P, Bondke Persson A, et al. Short-term external counterpulsation augments cerebral blood flow and tissue oxygenation in chronic cerebrovascular occlusive disease. *Eur J Neurol*. 2018 Nov; 25(11):1326-1332. doi: 10.1111/ene.13725.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
25.04.2025/11.07.2025/13.07.2025

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.

Смелянцева Е.А. https://orcid.org/0009-0008-2859-1611
Слепова О.А. https://orcid.org/0000-0002-1172-1116
Николаева Н.А. https://orcid.org/0000-0001-8907-8370
Лишута А.С. https://orcid.org/0000-0003-3391-0193
Пак Ю.В. https://orcid.org/0000-0001-5169-0740
Меньшикова И.В. https://orcid.org/0000-0003-3181-5272
Беленков Ю.Н. https://orcid.org/0000-0002-3014-6129

CC BY 4.0

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Ревматоидный артрит и фибромиалгия: негативная синергия

Каратеев А.Е.[1], Филатова Е.С.[1], Полищук Е.Ю.[1], Махмудов Х.Р.[2], Лила А.М.[1,3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[2]Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе;
[3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Республика Таджикистан, 734003, Душанбе, просп. Рудаки, 139; [3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Фибромиалгия (ФМ) характеризуется сочетанием хронической распространенной мышечной боли и широкого спектра ассоциированных психосоматических проявлений, таких как утомляемость, нарушения сна, общая скованность, депрессия, тревожность, когнитивные расстройства. В основе патогенеза ФМ лежит феномен центральной сенситизации, возникновение которого связывают с врожденными и приобретенными нейроэндокринными нарушениями, а также с аутоиммунными процессами.
ФМ является одним из наиболее частых коморбидных заболеваний при ревматоидном артрите (РА). Если распространенность ФМ в популяции составляет 2–4%, то при РА она достигает 15–30% (в среднем – около 20%). Учитывая, что при раннем РА частота ФМ существенно ниже (4–9%), следует думать о развитии этого заболевания по мере прогрессирования РА. Вероятно, на высокую частоту ФМ при РА влияет общность патогенеза хронической боли, связанного с дисфункцией ноцицептивной системы.
ФМ существенно отягощает состояние пациентов с РА: в этих случаях повышается выраженность боли, утомляемости и функциональных нарушений, выявляются большее число болезненных суставов и худшая оценка состояния здоровья пациентом и, соответственно, более высокие показатели активности по стандартным индексам DAS-28, CDAI и SDAI.
ФМ также является одним из ведущих факторов, определяющих недостаточный ответ на базисную противоревматическую терапию, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и ингибиторами Янус-киназ (иJAK) у пациентов с РА. Сочетание РА и ФМ формирует особый фенотип «невоспалительного» рефрактерного РА (non-inflammatory refractory rheumatoid arthritis, NIRRA), выделяемого среди вариантов трудного для лечения заболевания.
Своевременная диагностика ФМ необходима для персонализации лечения РА и снижения неоправданных переключений ГИБП и иJAK. Ведение больных с сочетанием РА и ФМ плохо разработано. Возможно использование ингибиторов интерлейкина 6 и иJAK, обладающих хорошим анальгетическим потенциалом и способностью снижать выраженность дисфункции ноцицептивной системы, активного лечения ФМ с применением антидепрессантов, антиконвульсантов и др., а также немедикаментозных методов.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит; фибромиалгия; центральная сенситизация; эпидемиология; клинические проявления; трудный для лечения ревматоидный артрит.*
Контакты: *Андрей Евгеньевич Каратеев;* ***aekarat@yandex.ru***
Для цитирования: *Каратеев АЕ, Филатова ЕС, Полищук ЕЮ, Махмудов ХР, Лила АМ. Ревматоидный артрит и фибромиалгия: негативная синергия. Современная ревматология. 2025;19(4):72–80. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-72-80*

Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a negative synergy

Karateev A.E.[1], Filatova E.S.[1], Polishchuk E.Yu.[1], Makhmudov H.R.[2], Lila A.M.[1,3]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe; [3]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russia, Moscow
[1]34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]139, Rudaki Avenue, Dushanbe 734003, Tajikistan; [3]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic widespread musculoskeletal pain along with a broad spectrum of associated psychosomatic manifestations, such as fatigue, sleep disturbances, generalized stiffness, depression, anxiety, and cognitive impairment. The underlying mechanism of FM is central sensitization, which is thought to arise from both congenital and acquired neuroendocrine dysfunctions, as well as autoimmune processes.
FM is among the most common comorbidities in patients with rheumatoid arthritis (RA). While the general population prevalence of FM is 2–4%, it reaches 15–30% in patients with RA (averaging about 20%). Given that the prevalence of FM in early RA is much lower (4–9%), it is likely that FM develops progressively as RA advances. This increased prevalence may be driven by a shared mechanism of chronic pain related to nociceptive system dysfunction.
FM significantly worsens the clinical picture in RA patients: these patients report more intense pain, greater fatigue, worse functional ca-

pacity, a higher number of tender joints, and poorer patient global assessments – factors that inflate disease activity scores such as DAS28, CDAI, and SDAI.
FM is also a major contributor to suboptimal responses to biologic DMARDs and Janus kinase inhibitors (JAKi) in RA patients. The coexistence of RA and FM may define a specific phenotype known as non-inflammatory refractory rheumatoid arthritis (NIRRA), distinguished among difficult-to-treat RA variants.
Timely diagnosis of FM is essential for personalizing RA treatment and avoiding unnecessary switching of biologics and JAKi. However, management of RA patients with coexisting FM remains poorly developed. Promising strategies include the use of IL-6 inhibitors and JAKi, which have demonstrated good analgesic potential and the ability to reduce nociceptive dysfunction. FM treatment should also involve antidepressants, anticonvulsants, and non-pharmacological interventions.

Keywords: *rheumatoid arthritis; fibromyalgia; central sensitization; epidemiology; clinical manifestations; difficult-to-treat rheumatoid arthritis.*
Contact: *Andrey Evgenyevich Karateev;* ***aekarat@yandex.ru***
For citation: *Karateev AE, Filatova ES, Polishchuk EYu, Makhmudov HR, Lila AM. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a negative synergy. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):72–80. (In Russ.).*
https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-72-80

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание, которое вызывает неуклонно прогрессирующую деструкцию суставов и развитие угрожающей жизни висцеральной патологии. Основное бремя РА определяют хроническая боль и быстрая утрата функциональной способности, с которыми связаны основные страдания, снижение социальной активности и инвалидизация пациентов [1, 2].

Современное лечение РА, которое базируется на общепризнанной стратегии «Treat-to-target» (T2T), направлено на достижение ремиссии/низкой воспалительной активности (НВА). Кроме того, успешное ведение пациента с РА должно включать эффективный контроль наиболее тягостных симптомов болезни, определяющих значительное ухудшение качества жизни и трудоспособности, так называемых параметров, оцениваемых самим пациентом (ПОСП). К ним относятся боль, нарушение функции, общее плохое самочувствие, утомляемость и психоэмоциональные расстройства [3–5].

К сожалению, достижение полного терапевтического успеха при РА остается проблематичным. Даже четкое соблюдение главных положений T2T, регламентирующих раннее назначение патогенетических средств (базисных противовоспалительных препаратов, БПВП), в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иJAK), регулярный и тщательный контроль состояния пациентов с заменой (переключением) при необходимости БПВП, не позволяет достигать целей терапии у всех больных. Многолетняя практика показывает, что ремиссия/НВА при РА отмечается на фоне использования комбинации синтетических БПВП и ГИБП/иJAK примерно у 50–60% пациентов. Но даже при достигнутой ремиссии/НВА по стандартным индексам (например, Disease Activity Score 28, DAS28) остаточная (резидуальная) боль, утомляемость и довольно высокая оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) сохраняются в 10–40% случаев [6–8].

Поиск предикторов недостаточного ответа на патогенетическую терапию при РА – одна из приоритетных задач ревматологии. Важным направлением является изучение «невоспалительного» рефрактерного РА (non-inflammatory refractory rheumatoid arthritis, NIRRA) – фенотипа заболевания, при котором неэффективность БПВП определяется сохранением основных симптомов на фоне значительного снижения воспалительной активности [9, 10]. В классической ситуации облик пациента с NIRRA можно представить следующим образом: несколько болезненных суставов, высокая ОСЗП при отсутствии припухших суставов и уровне острофазовых показателей (СРБ и СОЭ) в пределах референсных значений. Например, пациент с числом болезненных суставов (ЧБС) = 4 при числе припухших суставов (ЧПС) = 0, с ОСЗП = 50 мм и СОЭ = 10 мм/ч будет иметь значение DAS28-СОЭ = 3,4, что соответствует умеренной активности РА.

В качестве одной из главных причин развития NIRRA рассматривается дисфункция ноцицептивной системы (нарушение процессов возникновения, модуляции и восприятия болевых сигналов), особенно в сочетании с психоэмоциональными расстройствами – депрессией, тревогой, катастрофизацией боли. На этом фоне создаются условия для формирования гипералгезии, аллодинии и генерализованной боли (ГБ) [9, 10]. Ведущим патофизиологическим механизмом, определяющим развитие данной патологии, является феномен центральной сенситизации (ЦС). Согласно определению международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP), ЦС – это повышенная чувствительность ноцицептивных нейронов центральной нервной системы к нормальному или подпороговому афферентному воздействию [11]. При этом комплекс симптомов, связанных с ЦС, может укладываться в клиническую картину самостоятельной нозологической формы – фибромиалгии (ФМ). По сути, в своем крайнем выражении NIRRA представляет собой сочетание РА и ФМ.

ФМ – синдром первичной генерализованной хронической боли, сопровождающийся усталостью, невосстановительным сном, когнитивными нарушениями, снижением настроения (тревога, депрессия) и функциональными соматическими нарушениями (синдром раздраженного кишечника – СРК, – интерстициальный цистит и др.). Современное представление о ФМ как о генерализованном болевом расстройстве четко сформировалось после внедрения в практику диагностических критериев ACR (American College of Rheumatology) 2010/2016 гг. и Американского общества боли (American Pain Society, APS; см. таблицу) [12–14].

ФМ чаще развивается у женщин (соотношение женщин и мужчин – от 3:1 до 4:1) [12–14]. Эпидемиология ФМ подробно обсуждается в обзоре L.P. Queiroz [15]. Так, по данным двух работ, в 2013 г. частота развития этого заболевания оценивалась в 5,83 случая на 1000 пациенто-лет в Норвегии и в 6,88 (для мужчин) и 11,28 (для женщин) случая на 1000 пациенто-лет в США. Общая распространенность ФМ (по

Основные диагностические критерии фибромиалгии ACTTION–APS 2019 г.
Main diagnostic criteria for fibromyalgia according to ACTTION–APS, 2019

1. ГБ (боль в ≥6 областях из 9 возможных)
2. Умеренные или выраженные нарушения сна *или* утомляемость
3. ГБ + утомляемость или нарушения сна должны присутствовать не менее 3 мес

Примечание. ACTTION–APS (Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks and the American Pain Society) – Партнерство по трансляции, инновациям, возможностям и связям клинических исследований анальгетиков, анестетиков и препаратов, вызывающих зависимость – Американское общество боли.
9 областей локализации ГБ – голова, левая рука, правая рука, грудь, живот, верхняя часть спины, нижняя часть спины (включая ягодицы), левая нога, правая нога.

критериям ACR 2010 г.) существенно различалась в зависимости от популяции и варьировалась от 0,4% в Греции и 0,6% в Таиланде до 8,8% в Турции и 9,3% в Тунисе. В среднем распространенность ФМ (суммарная оценка 23 исследований с числом участников от 500 до 131 535) достигала 2,7%; 4,1% у женщин и 1,4% у мужчин. В более поздней публикации A. Cabo-Meseguer и соавт. [16] распространенность ФМ в европейских странах и США, по данным эпидемиологических исследований, в среднем оценивается в 2,4% (от 1,4% во Франции до 3,7% в Италии).

Существуют как минимум две точки зрения на природу ФМ. Согласно первой, это заболевание возникает вследствие функциональных, не связанных с органической патологией, нарушений регуляции ноцицептивной и психоэмоциональной систем [14, 17, 18]. Другая концепция ФМ объясняет ее развитие аутоиммунным воспалительным поражением структур нервной системы, в частности невропатией мелких волокон (тонких миелинизированных аксонов – Aδ-волокон – и немиелинизированных аксонов – С-волокон) [17, 18].

Развитию ФМ способствуют хронический стресс, психические и физические травмы, вирусные инфекции (отмечается отчетливый рост заболеваемости ФМ после пандемии COVID-19), эндокринные и ревматические заболевания [12–18].

С возникновением ФМ связывают мутации ряда генов, ответственных за синтез белков – компонентов трансмембранных ионных каналов, нейрональных рецепторов, ферментов, осуществляющих синтез и катаболизм нейротрасмиттеров и др. Это гены *SLC6A4* (транспортер серотонина), *COMT* (катехол-О-метилтрансфераза), *TRPV2* (ваннилоидный рецептор 2-го типа), *HTR2A* (рецептор серотонина), *MYT1L* (фактор транскрипции миелина 1), *NRXN3* (нейрорексин-3α), *TAAR1* (следовой амино-ассоциированный рецептор 1), *RGS4* (регулятор передачи сигналов G-белком 4), *CNR1* (каннабиноидный рецептор 1), *GRIA4* (глутаматный рецептор 4) и др. [19]. Кроме того, при ФМ определяются эпигенетические процессы, способные изменить транскрипцию и трансляцию наследственной информации с ДНК нейронов, – метилирование, посттранляционная модификация гистонов, синтез микро-РНК, ответственных за регуляцию генов ноцицептивной системы (miR-145-5p, miR-223-3p, miR-320a, miR-23a-3p, miR-23b и др.) [20, 21].

Патогенез ФМ определяется формированием ЦС и, как следствие, развитием выраженной генерализованной гиперчувствительности [22–25]. Нейрофизиологической основой ЦС являются нейропластические процессы: открытие потенциал-зависимых (VGSCs, VGKCs, VGCCs) и лиганд-зависимых (NMDA, AMPA, P2X, P2Y) аксональных ионных каналов, отвечающих за перемещение ионов Na^+, K^+ и Ca^{2+}. Это вызывает снижение трансмембранного потенциала и повышение чувствительности нейронов ноцицептивной системы к периферическим болевым и неболевым стимулам. Причиной нейропластических изменений может быть врожденный или приобретенный дисбаланс синтеза и катаболизма основных нейромедиаторов, определяющий нарушение взаимодействия норадренергической, дофаминергической, пуринергической и ГАМК-ергической систем, участвующих в передаче и модуляции афферентного ноцицептивного сигнала. Важную роль в развитии ЦС может играть нарушение регуляции ноцицепции из-за эндокринных изменений (в частности, оси гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа), а также относительной или абсолютной недостаточности нисходящих антиноцицептивных сигналов (эндорфиновая и эндоканнабиноидная системы) [22–25].

Роль аутоиммунных механизмов в развитии ФМ подтверждается болевой реакцией, возникающей у лабораторных животных при введении им сыворотки пациентов с этим заболеванием. Пассивный перенос IgG от больных сопровождался реакцией глиальных клеток, опосредованной активацией резидентных макрофагов (CD163+) [26]. S. Fanton и соавт. [27] было показано повышение уровня антител (АТ) к сателлитным клеткам глии (анти-SGC IgG) у больных ФМ. Кроме того, отмечалась корреляция уровня IgG анти-SGC с развитием боли и активацией центров мозга, ответственных за ноцицептивную реакцию (по данным функциональной магнитно-резонансной томографии), в частности таламуса и ростральной передней поясной коры. В работе российских ученых отмечено повышение уровня АТ к ГАМК-рецепторам при ФМ и синдроме хронической усталости [28]. Оценка экспрессии генов в мононуклеарных клетках больных ФМ, проведенная M. Dolcino и соавт. [29], позволила определить активацию генов, кодирующих интерлейкин (ИЛ) 17 и интерферон (ИНФ) I типа, что косвенно указывает на роль аутоиммунитета в развитии данного заболевания. E. Applbaum и A. Lichtbroun [30] у 49 (32%) из 151 пациента с ФМ выявили характерные для болезни Шегрена АТ к SSA/Ro, SSB/La, SP1, CA6, PSP и ANA.

Недавно опубликованный S. Park и соавт. [31] методический обзор с метаанализом 10 работ показал значительное повышение риска наличия антитиреоидных АТ у больных ФМ: для АТ к тиреоидной пероксидазе отношение шансов (ОШ) составило 3,41 (95% доверительный интервал, ДИ 1,97–5,90); для АТ к тиреоглобулину ОШ – 2,23 (95% ДИ 1,23–4,01).

Большой интерес представляет одна из последних работ, посвященных этому вопросу, которая выполнена S. Seefried и соавт. [32]. Обследовав 184 пациента с ФМ и 55 добровольцев, авторы отметили в группе больных существенное повышение уровня АТ к глиальным клеткам, в частности к белку FABP7. Эти АТ обнаружены у 36,9% пациентов с ФМ и не выявлены ни у одного из добровольцев. Кроме того, имелись АТ к фактору транскрипции SOX1, серотониновому рецептору

5HT1AR и фактору роста фибробластов. Любопытно, что у 13 пациентов с ФМ были обнаружены антитела к цитруллинсодержащим белкам (АЦБ).

Основным клиническим проявлением ФМ является генерализованный болевой синдром. При этом картина заболевания может быть весьма полиморфной и включать, помимо неопределенных распространенных болевых ощущений в различных частях тела и конечностях (собственно миалгий), выраженные полиартралгии, боль в области энтезисов, в ряде случаев – стойкую боль в отдельных суставах (коленных, плечевых, височно-нижнечелюстных и др.). У многих пациентов имеются локализованные болезненные точки (на их определении строился диагноз ФМ ACR 1990 г.), а также головная боль, боль в животе (при СРК), частое болезненное мочеиспускание. Пациенты жалуются на онемение в руках и ногах, чувство общей скованности, постоянное ощущение усталости. Типичны «непродуктивный» сон, ощущение дурноты, снижение памяти («фибромиалгический туман»), депрессивное и/или тревожное состояние. В целом пациенты отмечают выраженное плохое самочувствие, у них существенно страдают качество жизни и работоспособность [12–14].

Патогенетическая терапия ФМ не разработана. Основу лечения составляет комплексный подход, включающий психотерапию, немедикаментозные методы, антидепрессанты (амитриптилин и дулоксетин), антиконвульсант прегабалин, атипичный антипсихотик кветиапин, миорелаксант циклобензаприн [12–14, 33].

Боль при РА: центральные механизмы

Как было отмечено выше, патогенез хронической боли при РА имеет комплексный характер. Конечно, ведущим механизмом здесь является возбуждение и периферическая сенситизация болевых рецепторов синовиальной оболочки, вызванная аутоиммунной атакой на клетки и межклеточный матрикс пораженных суставов [34, 35]. Фиксация АЦБ к коллагену приводит к развитию воспаления с активаций комплемента и привлечением макрофагов, гранулоцитов, Т-киллеров, естественных киллеров, фибробластоподобных синовиоцитов [36]. Разрушение ткани сопровождается накоплением в области повреждения продуктов распада белков и липопротеинов (молекулярный комплекс повреждения, DAMP). Иммунные клетки активно синтезируют ИЛ, хемокины и медиаторы воспаления – простагландин E_2, лейкотриен B_4, фактор роста нервов, субстанция Р и др.; из плазмы в область повреждения проникает брадикинин. DAMP, цитокины, медиаторы воспаления не только непосредственно стимулируют периферические болевые рецепторы, но и вызывают их сенситизацию. Однако, помимо периферических механизмов развития боли, при РА также задействованы и центральные, связанные с нарушением модуляции и восприятия ноцицептивного сигнала. Стойкая болевая афферентация вызывает дисбаланс синтеза и катаболизма нейромедиаторов, нейропластические изменения (потенциал- и лиганд-зависимую активацию ряда ионных каналов) и реакцию глиального окружения нейронов. Большое значение в развитии нейропластических процессов при РА придается влиянию аутоиммунного компонента – системному действию ИЛ6, ИЛ1β, фактора некроза опухоли α (ФНОα), CCL17 и других субстанций, способных непосредственно или через глиальные клетки воздействовать на нейроны задних рогов спинного мозга и вышележащих отделов ноцицептивной системы [34, 35, 37]. В ряде экспериментальных работ была также показана способность АЦБ прямо активировать периферические болевые рецепторы и нейроны ноцицептивной системы, вызывая боль, еще до формирования выраженного периферического воспаления [38]. Таким образом, при РА возникает ЦС, которая может существенно усилить боль и способствовать сохранению резидуальных симптомов даже при эффективном подавлении аутоиммунного воспаления.

В исследовании S. Rifbjerg-Madsen и соавт. [39] (датский регистр DANBIO) 3826 пациентов с РА прошли тестирование с помощью опросника PainDETECT. Счет >18 баллов был зафиксирован в 20% случаев, что, по мнению авторов, было отражением ЦС. Итальянские ученые F. Salaffi и соавт. [40] выявили признаки ЦС по опроснику PainDETECT (>18 баллов) у 43,5%, по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory, ≥40 баллов) – у 36,5% больных РА. Турецкие исследователи N. Mesci и соавт. [41] диагностировали ЦС с помощью опросника CSI (≥40 баллов) у 48,3% больных РА. В работе А.С. Потаповой и соавт. [42], оценивших состояние 521 больного РА с умеренной/высокой активностью по DAS28, признаки ЦС по опроснику PainDETECT (>18 баллов) отмечались в 22,5%, по CSI (≥40 баллов) – в 56,0% случаев. Во всех перечисленных исследованиях проявления ЦС ассоциировались с высокой оценкой выраженности боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), более высокими ЧБС и ОСЗП. Соответственно, у пациентов с признаками ЦС был выше и счет по стандартным индексам активности (DAS28; Clinical Disease Activity Index, CDAI; Simplified Disease Activity Index, SDAI).

Поскольку ЦС, возникающая при РА, является ключевым патофизиологическим феноменом, лежащим в основе патогенеза ФМ, закономерно возникает вопрос о сочетании этих заболеваний. Важно отметить, что критерии ФМ ACR 2010/2016 гг. позволяют устанавливать этот диагноз при наличии другого заболевания, вызывающего скелетно-мышечную боль [13].

Сочетание РА и ФМ

По данным серии исследований, ФМ как коморбидная нозологическая форма встречается при РА гораздо чаще (18–29%), чем в общей популяции (2–4%). Так, оценке частоты ФМ при РА посвящен метаанализ 29 исследований (n=4046), выполненный S.J. Duffield и соавт. [43]. Отмечался значительный разброс данных: ФМ была диагностирована у 4,9–52,4% пациентов с РА. В среднем частота сочетания этих заболеваний составила 21,0% (95% ДИ 17,0–25,0%). Наличие ФМ ассоциировалось со значительно более высоким ЧБС, уровнем боли и ОСЗП (по ВАШ); среднее значение DAS28 у больных РА с ФМ было на 1,24 (95% ДИ 1,10–1,37) выше, чем у пациентов, имевших только РА.

Связь между клинической картиной РА и коморбидной ФМ оценивалась в работе американских учетных S. Kannayiram и соавт. [44]. Они провели анализ 14 исследований и показали, что сочетание РА с ФМ по сравнению с РА без ФМ характеризуется более высокой медианой DAS28 – 5,3 против 4,2; ЧБС – 13,2 против 5,3 и ОСЗП (по ВАШ) – 61,6 против 39,9 мм соответственно. Важно отметить, что в 11 из 14 работ уровень DAS28 у больных РА + ФМ оценивался как высокий (>5,1), в то время как у пациентов с РА без ФМ во всех исследованиях он был средним (3,2–5,1).

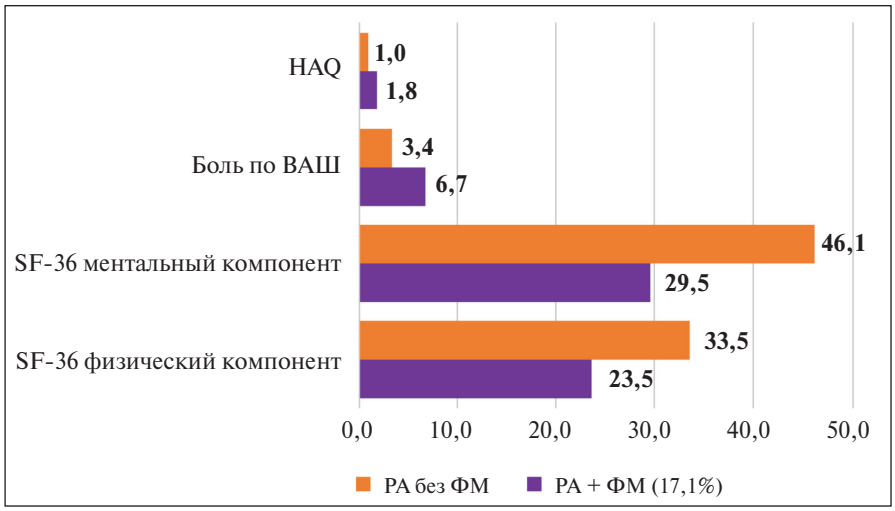


Рис. 1. *Сравнение клинических параметров пациентов с длительно существующим РА + ФМ и без ФМ, n=11 866 (адаптировано из [49])*
Fig. 1. *Comparison of clinical parameters in patients with long-standing RA with and without FM, n=11,866 (adapted from [49])*

Хорошим примером может служить работа Y. Durmaz и I. Ilhanli [45], оценивших наличие ФМ по критериям ACR 2010/2016 гг. у 381 пациента с РА, получавшего активную терапию. Сочетание двух нозологических форм отмечалось у 25,7% больных. Пациенты с РА без ФМ и с РА + ФМ не различались по возрасту, длительности болезни, серопозитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, правда, во второй группе было статистически значимо больше женщин. При этом у подавляющего большинства пациентов (82,0%) группы РА без ФМ отмечалась ремиссия по DAS28-СРБ (средний счет 1,7; 95% ДИ 0,96–6,61), а в группе РА + ФМ ремиссия зафиксирована лишь у 48,0% (средний счет 3,41; 95% ДИ 1,04–6,36). Очень важно, что больные РА + ФМ значимо чаще использовали глюкокортикоиды (p=0,015) и ГИБП (p=0,002). Кроме того, пациенты с РА + ФМ, получавшие ГИБП, статистически значимо чаще нуждались в переключении терапии (63,9%), чем пациенты с РА без ФМ (36,7%), p=0,01.

В масштабном исследовании BARFOT оценивалась частота ГБ (как основополагающего симптома ФМ) у 1910 пациентов с РА [46]. Хроническая ГБ имелась у 34% пациентов. У них отмечались статистически значимо более высокая интенсивность болевых ощущений: в среднем 51,9±22,7 мм по ВАШ (в целом по группе – 46,3±23,9 мм), p<0,001 и более высокий индекс DAS28: в среднем – 5,33±1,19 (в целом по группе – 5,22±1,25), p=0,008. Помимо воздействия на боль и общее самочувствие, коморбидная ФМ оказывает существенное негативное влияние и на другие ПОСП, в частности, способствуя развитию утомляемости, нарушений сна и психоэмоциональных проблем. Так, Y. Wang и соавт. [47] сравнили ряд ПОСП у больных РА с ремиссией/НВА по DAS28, у 266 из которых РА сочетался с ФМ и у 252 ФМ не было. Обе группы значимо различались по выраженности боли по ВАШ, которая составляла в среднем 5,1±1,7 и 3,0±2,1 см (p<0,001), утомляемости по многомерному опроснику усталости (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI) – 65,8±1,0 и 55,5±16,8 (p<0,001) и выраженности нарушений сна по Питтсбургскому индексу качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) – 11,0±3,4 и 8,9±3,5 (p<0,001). L. Weman и соавт. [48] проанализировали 6052 больных РА из финского регистра: серьезные нарушения сна были зафиксированы в 16% случаев. Регрессионный анализ показал взаимосвязь инсомнии с болью (p<0,001), коморбидной ФМ (p<0,001), депрессией (p<0,001) и тревогой (p<0,001).

Вероятно, самое масштабное исследование, демонстрирующее влияние ФМ на состояние больных РА, выполнено F. Wolfe и K. Michaud [49]. Из 11 866 больных РА, включенных в анализ, у 17,1% имелась также ФМ. У этих пациентов по сравнению с больными РА без ФМ отмечались более высокий уровень боли по ВАШ, функциональных нарушений по HAQ (Health Assessment Questionnaire), меньший уровень физического и ментального компонентов качества жизни по SF-36 (рис. 1).

Недавно было опубликовано исследование Е.Г. Филатовой и соавт. [50], которые обследовали 102 больных РА с умеренной/высокой активностью. ФМ была выявлена у 47 (46,0%) из них; пациенты с сочетанием двух болезней характеризовались более интенсивной болью, утомляемостью, нарушениями сна, депрессией и тревогой.

ФМ при РА: траектория развития

Является ли ФМ независимым коморбидным заболеванием или ее появление детерминировано прогрессированием РА? Для ответа на этот вопрос нужно оценить частоту ФМ у больных с ранней стадией РА. В связи с этим большой интерес представляет работа канадских ученых L. Ellingwood и соавт. [51], изучавших время установления диагноза у 2683 пациентов с ранним РА (длительностью <1 года). Было показано, что одним из ведущих факторов, ассоциированных с более поздней диагностикой, было наличие коморбидной ФМ. При этом сама ФМ была диагностирована лишь у 57 (2%) пациентов. Американские ученые Y.C. Lee и соавт. [52] проанализировали развитие ФМ у 1487 пациентов с ранним РА. В течение первого года после начала РА диагноз ФМ устанавливался с частотой 6,77 на 100 пациентов (95% ДИ 5,19–8,64). Весьма показательна работа S.A. Provan и соавт. [53], которые проследили частоту развития ФМ у 636 больных РА в течение 10 лет (норвежский регистр ORAR). Так, если в начале наблюдения (1999 г.) ФМ была выявлена у 9% больных РА, то через 10 лет – у 30%. Из представленных данных становится очевидным, что частота ФМ при раннем РА существенно ниже (от 2 до 9%), чем при длительно существующем РА (>20%). Можно предположить, что дисфункция ноцицептивной системы и ЦС, возникающие на фоне хронической боли и персистирующей аутоиммунной реакции при РА, становятся основой для развития ФМ.

Тем не менее пациенты с ранним РА могут иметь предрасположенность к развитию ФМ. Так, у части из них в дебюте РА отмечаются выраженные полиартралгии с небольшим ЧПС (объективный признак артрита) и умеренной системной воспалительной активностью. Для этого фенотипа РА был предложен термин «фибромиалгический» РА (ФРА) [54, 55]. Так, в работе британских ученых L.C. Pollard и соавт.

[54] критерием ФРА была разница между ЧБС и ЧПС ≥7 суставов. Этот критерий обеспечивал для диагностики ФРА чувствительность 83% и специфичность 80%. Оценив две когорты больных ранним РА (105 и 102 пациента), они определили ФРА у 17 и 12% соответственно. Эти пациенты характеризовались значительно большей выраженностью боли и ОСЗП и, соответственно, более высокой оценкой активности по DAS28 и CDAI.

По данным J. Duran и соавт. [55], изучавших клинические проявления у 813 пациентов с достоверным ранним РА (когорта ESPOIR: продолжительность болезни – более 6 мес, ни один больной не получал БПВП), ФРА отмечался у 120 (14,8%) пациентов, что хорошо согласуется с данными L.C. Pollard и соавт. [54]. В когорте ESPOIR пациенты с ФРА также имели более высокий уровень активности заболевания (рис. 2). При этом после начала патогенетической терапии добиться НВА и ремиссии удалось у значимо меньшего числа пациентов с ФРА.

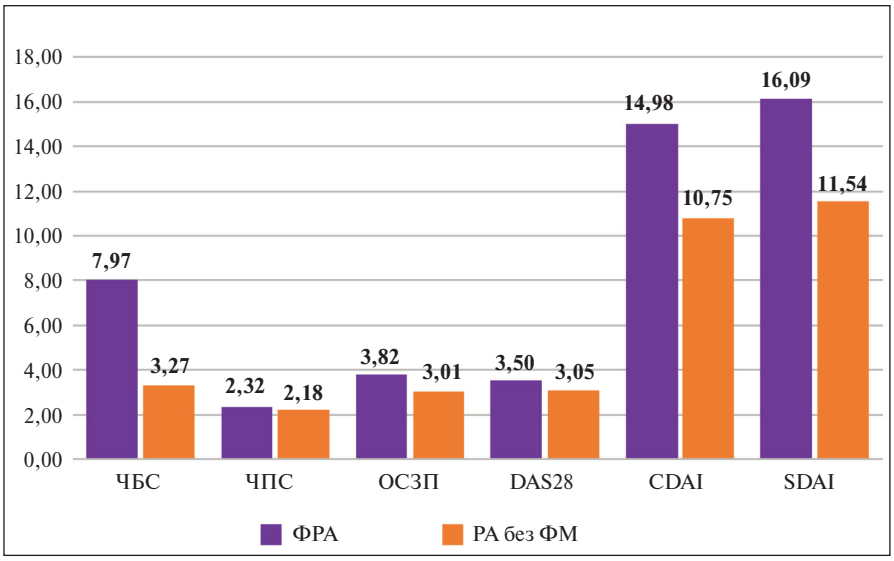


Рис. 2. *Сравнение клинических параметров и активности у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП (n=813): ФРА и РА без ФМ (адаптировано из [55])*
Fig. 2. *Comparison of clinical parameters and disease activity in patients with early RA not receiving DMARDs (n=813): "fibromyalgic" rheumatoid arthritis and RA without FM (adapted from [55])*

Вероятно, не стоит ставить знак равенства между ФРА и сочетанием РА с ФМ. Ведь только полиартралгий, даже если они распространяются на несколько областей тела (например, суставы верхних и нижних конечностей), недостаточно для диагноза ФМ. Однако можно предположить, что данный фенотип РА будет более склонен к формированию ФМ в дальнейшем.

ФМ и результаты лечения РА

Как было отмечено выше, ФМ рассматривается как серьезный предиктор недостаточного ответа на патогенетическую терапию РА. Например, в итальянской когорте MITRA, включавшей 259 больных РА, которые получали терапию метотрексатом, ФМ оказалась четким предиктором недостаточного ответа на лечение (достижения ремиссии/НВА): ОШ – 0,2 (95% ДИ 0,05–0,81) [56].

ФМ негативно влияет на эффект не только базисной терапии синтетическими БПВП, но и комплексного лечения с использованием ГИБП и иJAK. Так, ученые из Швейцарии T. Burkard и соавт. [57] оценили причины прерывания терапии ГИБП/иJAK у 2526 больных РА. У 38% из них лечение было прекращено из-за неэффективности, у 8% – из-за наступления ремиссии. Частота ФМ в этих двух группах составила соответственно 18,4 и 6,7% (p<0,001). В немецком регистре RABBIT (n=10 646) 55% больных РА были удовлетворены проводимым лечением. Наличие ФМ существенно снижало этот показатель: ОШ – 0,70 (95% ДИ 0,51–0,96; p=0,0257) [58]. F. Salaffi и соавт. [59] оценили влияние ФМ на достижение ремиссии по SDAI у 117 больных РА. У 20 больных РА + ФМ не было ни одного случая ремиссии, но она достигнута у 24 (24,7%) из 97 больных РА без ФМ (p<0,001).

Неудачей могут заканчиваться множественные переключения базисной терапии с формированием трудного для лечения фенотипа РА (difficult-to-treat, D2T). Так, греческие исследователи A. Bertsias и соавт. [60] оценили многолетние результаты терапии 1264 больных РА. Из них 19,9% соответствовали критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) для D2T. Проведенный анализ показал, что наличие ФМ существенно повышало вероятность формирования этого фенотипа РА. Так, в целом в группе ФМ была выявлена у 434 (34,3%) пациентов, в том числе у 294 (29,0%) без D2T и у 140 (55,8%) с D2T (p<0,0001). Сравнение 52 пациентов с D2T РА и 100 «обычных» пациентов с этим заболеванием, проведенное в Голландии, показало наличие ФМ в 38 и 9% случаев соответственно (p<0,001) [61]. В одной из последних работ, посвященных данному вопросу, N. Luciano и соавт. [62] оценили частоту ФМ у 458 больных РА, 16% из которых подходили под критерии D2T. У последних ФМ встречалась в 2,5 раза чаще (25%), чем у пациентов, не отвечавших этим критериям (10%), p<0,0001. Многофакторный анализ подтвердил корреляцию D2T РА в том числе с ФМ (ОШ 3,91; 95% ДИ 1,76–8,70; p=0,001).

Выбор терапевтический стратегии при сочетании РА и ФМ

К сожалению, в доступной литературе нам не удалось найти клинических исследований, посвященных сравнению эффективности ГИБП и иJAK у больных РА с ФМ и без нее. Тем не менее ряд авторов высказывает мнение, что при наличии признаков ЦС и ФМ наиболее целесообразно использовать ингибиторы ИЛ6 (иИЛ6) и иJAK. Эти препараты демонстрируют при РА более высокий анальгетический потенциал, чем ГИБП с другим механизмом действия (в частности, ингибиторы ФНОα). Кроме того, имеются данные, что иИЛ6 и иJAK способны позитивно влиять на центральные механизмы развития хронической боли (дисфункцию ноцицептивной системы) [8, 63].

Нам также не удалось найти работ, в которых оценивалось бы влияние терапии собственно ФМ (антидепрессанты, ан-

тиконвульсанты и др.) на общее состояние больных РА в сочетании с ФМ. Однако, очевидно, в реальной практике такая терапия применяется, достаточно широко. По данным немецких исследователей, от 7 до 37% больных РА получают антидепрессанты [64]; по сообщениям британских ученых, назначение габапентиноидов при РА в 2020 г. достигало 6,6 эпизода на 100 пациенто-лет [65].

Можно предполагать, что действенная терапия ФМ, включающая как фармакологические, так и немедикаментозные подходы, может улучшить общие результаты лечения РА. В частности, в работе Т.А. Лисициной и соавт. [66] продемонстрировано существенное улучшение ряда клинических параметров у больных РА с психическими нарушениями, получавших комбинацию олокизумаба и психофармакотерапии.

Заключение

ФМ – частая коморбидная патология при РА, которая ассоциируется с более выраженной хронической болью, утомляемостью, общим плохим самочувствием и другими проявлениями, относящимися к ПОСП. Наличие ФМ связано с низкой удовлетворенностью лечением, худшим ответом на БПВП, ГИБП, иJAK и более частыми переключениями терапии. ФМ является одной из основных причин формирования «невоспалительного» фенотипа трудного для лечения РА – NIRRA. Диагностика ФМ должна рассматриваться как важная часть персонифицированного лечения РА. При сочетании РА и ФМ целесообразно использование преимущественно иИЛ6 и иJAK, а также рациональной терапии ФМ (антидепрессанты, антиконвульсанты и др.) и немедикаментозных методов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Достижения ревматологии в XXI веке: вклад Российской ревматологии. Клиническая медицина; 2024;(3):197-204.
[Nasonov EL, Lila AM Achievements of rheumatology in the 21st century: the contribution of Russian rheumatology. Klinicheskaya meditsina; 2024;(3):197-204. (In Russ.)].
2. 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 Revmatologia*. 2024;62(3):262-279 (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3): 263-271.
[Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(3):363-271. (In Russ.)].
4. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, 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.
5. 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
6. Conran C, Kolfenbach J, Kuhn K, et AL. A Review of Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis: Definition, Clinical Presentation, and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Dec;25(12):285-294. doi: 10.1007/s11926-023-01117-6.
7. Qi W, Robert A, Singbo N, et al. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a descriptive retrospective cohort study. *Adv Rheumatol*. 2024 Aug 6; 64(1):55. doi: 10.1186/s42358-024-00396-6.
8. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, et al. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023 Nov;22(11): 103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423. Epub 2023 Aug 25.
9. Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Giorgi V, et al. "Inflammatory or non-inflammatory pain in inflammatory arthritis – How to differentiate it?". *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2024 Mar;38(1):101970. doi: 10.1016/j.berh.2024.101970. Epub 2024 Jul 14.
10. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jan;17(1):17-33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7. Epub 2020 Dec 8.
11. https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/
12. Давыдов ОС, Глебов МВ. Фибромиалгия. Российский журнал боли. 2020;18(3): 66-74.
[Davydov OS, Glebov MV. Fibromyalgia. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2020;18(3):66-74. (In Russ.)].
13. Galvez-Sanchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2020 Apr 23;9(4):1219. doi: 10.3390/jcm9041219.
14. Wolfe F, Michaud K, Klooster PMT, Rasker JJ. Looking at fibromyalgia differently – An observational study of the meaning and consequences of fibromyalgia as a dimensional disorder. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Feb; 58:152145. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152145. Epub 2022 Dec 1.
15. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Aug;17(8):356. doi: 10.1007/s11916-013-0356-5.
16. Cabo-Meseguer A, Cerda-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Med Clin (Barc)*. 2017 Nov 22;149(10):441-448. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.008. Epub 2017 Jul 19.
17. Clauw D, Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Shoenfeld Y. Is fibromyalgia an autoimmune disorder? *Autoimmun Rev*. 2024 Jan;23(1): 103424. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103424. Epub 2023 Aug 25.
18. Mahroum N, Shoenfeld Y. Autoimmune Autonomic Dysfunction Syndromes: Potential Involvement and Pathophysiology Related to Complex Regional Pain Syndrome, Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Silicone Breast Implant-Related Symptoms and Post-COVID Syndrome. *Pathophysiology*. 2022 Jul 28;29(3):414-425. doi: 10.3390/pathophysiology29030033.
19. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain*. 2019 Jan-Dec;15:1744806918819944. doi: 10.1177/1744806918819944. Epub 2018 Nov 29.
20. Bjersing JL, Lundborg C, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of cerebrospinal microRNAs in fibromyalgia. *PLoS One*. 2013 Oct 25;8(10):e78762. doi: 10.1371/journal.pone.0078762.
21. Bjersing JL, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of circulating microRNAs in fibromyalgia and their relation to symptom severity: an exploratory study. *Rheumatol Int*. 2015 Apr;35(4):635-42. doi: 10.1007/s00296-014-3139-3. Epub 2014 Sep 28.

22. Clauw DJ. From fibrositis to fibromyalgia to nociplastic pain: how rheumatology helped get us here and where do we go from here? *Ann Rheum Dis.* 2024 Oct 21;83(11): 1421-1427. doi: 10.1136/ard-2023-225327.
23. Jang K, Garraway SM. A review of dorsal root ganglia and primary sensory neuron plasticity mediating inflammatory and chronic neuropathic pain. *Neurobiol Pain.* 2024 Jan 20;15:100151. doi: 10.1016/j.ynpai.2024.100151.
24. De Logu F, Geppetti P. Ion Channel Pharmacology for Pain Modulation. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;260:161-186. doi: 10.1007/164_2019_336.
25. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 9;22(8): 3891. doi: 10.3390/ijms22083891.
26. Mountford R, Adler BL, Andersson D, et al. Antibody-mediated autoimmunity in symptom-based disorders: position statement and proceedings from an international workshop. *Pain Rep.* 2024 Jun 12;9(4):e1167. doi: 10.1097/PR9.0000000000001167.
27. Fanton S, Menezes J, Krock E, et al. Anti-satellite glia cell IgG antibodies in fibromyalgia patients are related to symptom severity and to metabolite concentrations in thalamus and rostral anterior cingulate cortex. *Brain Behav Immun.* 2023 Nov;114:371-382. doi: 10.1016/j.bbi.2023.09.003. Epub 2023 Sep 6.
28. Ryabkova VA, Gavrilova NY, Poletaeva AA, et al. Autoantibody Correlation Signatures in Fibromyalgia and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Association with Symptom Severity. *Biomedicines.* 2023 Jan 18;11(2):257. doi: 10.3390/biomedicines11020257.
29. Dolcino M, Tinazzi E, Puccetti A, Lunardi C. Gene Expression Profiling in Fibromyalgia Indicates an Autoimmune Origin of the Disease and Opens New Avenues for Targeted Therapy. *J Clin Med.* 2020 Jun 10;9(6):1814. doi: 10.3390/jcm9061814.
30. Applbaum E, Lichtbroun A. Novel Sjögren's autoantibodies found in fibromyalgia patients with sicca and/or xerostomia. *Autoimmun Rev.* 2019 Feb;18(2):199-202. doi: 10.1016/j.autrev.2018.09.004. Epub 2018 Dec 18.
31. Park S, Kwon JS, Park YB, Park JW. Is thyroid autoimmunity a predisposing factor for fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Jun; 40(6):1210-1220. doi: 10.55563/clinexprheumatol/y3gfva. Epub 2021 Jul 26.
32. Seefried S, Barcic A, Grijalva Yepez MF, et al. Autoantibodies in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2025 Feb 5. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003535. Epub ahead of print.
33. Macfarlane GJ, Kronisch C, Atzeni F, et al. EULAR recommendations for management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):e54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211587. Epub 2017 May 5.
34. Rutter-Locher Z, Kirkham BW, Bannister K, et al. An interdisciplinary perspective on peripheral drivers of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2024 Nov; 20(11):671-682. doi: 10.1038/s41584-024-01155-z. Epub 2024 Sep 6.
35. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Jul 5;62(7):2360-2365. doi: 10.1093/rheumatology/keac671.
36. Авдеева АС, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2):181-187. [Avdeeva AS, Cherkasova MV, Nasonov EL. Different clinical relevance of anti-citrullinated proteins antibodies in RA patients. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2022;60(2):181-187. (In Russ.)].
37. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The Biology of Pain: Through the Rheumatology Lens. *Arthritis Rheumatol.* 2023 May;75(5): 650-660. doi: 10.1002/art.42429. Epub 2023 Mar 20.
38. Qiu YY, Neogi T, Muhammad LN, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and pain sensitisation in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Dec;82(12):1638-1640. doi: 10.1136/ard-2023-224492. Epub 2023 Jul 19.
39. Rifbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One.* 2017 Jul 7;12(7):e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014.
40. Salaffi F, Carotti M, Farah S, et al. Early response to JAK inhibitors on central sensitization and pain catastrophizing in patients with active rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology.* 2022 Jun;30(3):1119-1128. doi: 10.1007/s10787-022-00995-z. Epub 2022 May 3.
41. Mesci N, Mesci E, Kandemir EU, et al. Impact of central sensitization on clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis. *North Clin Istanb.* 2024 Apr 22;11(2):140-146. doi: 10.14744/nci.2023.81231.
42. 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. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2024;62(5): 535-541. (In Russ.)].
43. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Aug 1;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112.
44. Kannayiram S, Schmukler J, Li T, et al. Elevated DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid fibromyalgia is associated more with tender joint counts than with patient global assessment or swollen joint counts: implications for assessment of inflammatory activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2024 May;42(5):1083-1090. doi: 10.55563/clinexprheumatol/vfvso2. Epub 2024 Mar 22.
45. Durmaz Y, Ilhanli I. Rheumatoid arthritis activity scores in patients with and without fibromyalgia syndrome. *Ann Saudi Med.* 2021 Jul-Aug;41(4):246-252. doi: 10.5144/0256-4947.2021.246. Epub 2021 Aug 22.
46. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *J Rheumatol.* 2013 Dec;40(12): 1977-85. doi: 10.3899/jrheum.130493. Epub 2013 Nov 1.
47. Wang Y, Liu P, Li Z, et al. Quality of life, pain, depression, fatigue and sleep in patients with remission or mild fibromyalgia: a comparison with remission or low disease activity rheumatoid arthritis and healthy controls. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025 Jan 18;26(1): 67. doi: 10.1186/s12891-025-08323-6.
48. Weman L, Salo H, Kuusalo L, et al. Intense symptoms of pain are associated with poor sleep, fibromyalgia, depression and sleep apnea in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. A register-based study. *Joint Bone Spine.* 2024 Sep;91(5):105744. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105744. Epub 2024 May 23.
49. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004 Apr;31(4):695-700.
50. Филатова ЕГ, Меликова НА, Филатова ЕС, Лила АМ. Является ли фибромиалгия вторичной при ревматических заболеваниях? Современная ревматология. 2025; 19(1):49-56. [Filatova EG, Melikova NA, Filatova ES, Lila AM. Is fibromyalgia secondary to rheumatic diseases? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(1) :49-56. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2025-1-49-56.
51. Ellingwood L, Kudaeva F, Schieir O, et al; CATCH Investigators. A quarter of patients time their early rheumatoid arthritis onset differently than physicians. *RMD Open.* 2019 Nov 14;5(2):e000931. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000931.
52. Lee YC, Lu B, Boire G, et al. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):949-54. doi: 10.1136/annrheumdis-

2012-201506. Epub 2012 Jul 11.
53. Provan SA, Austad C, Halsaa V, et al. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis. A 10-year follow-up study, results from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jan-Feb;37 Suppl 116(1):58-62. Epub 2019 Jan 8.
54. Pollard LC, Kingsley GH, Choy EH, Scott DL. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49(5):924-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep458.
55. Duran J, Combe B, Niu J, et al. The effect on treatment response of fibromyalgic symptoms in early rheumatoid arthritis patients: results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2166-70. doi: 10.1093/rheumatology/kev254. Epub 2015 Jul 14.
56. Fornaro M, Benaglio F, Montecucco C, et al. Adherence of Italian rheumatologists to the EULAR recommendations and outcomes in early rheumatoid arthritis patients after starting conventional DMARDs: Methotrexate in Italian patients wiTh Rheumatoid Arthritis (the MITRA study). A cohort study of the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Sep;40(9):1693-1700. doi: 10.55563/clinexprheumatol/77i56a. Epub 2022 Jan 12.
57. Burkard T, Vallejo-Yagüe E, Hügle T, et al. Interruptions of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a descriptive cohort study assessing trends in patient characteristics in Switzerland. *BMJ Open*. 2022 Mar 15;12(3):e056352. doi: 10.1136/bmjopen-2021-056352.
58. Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: data from the biological register RABBIT. *RMD Open*. 2020 Oct;6(3):e001290. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001290.
59. Salaffi F, Gerardi MC, Atzeni F, et al. The influence of fibromyalgia on achieving remission in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017 Dec; 37(12):2035-2042. doi: 10.1007/s00296-017-3792-4. Epub 2017 Sep 5.
60. Bertsias A, Flouri ID, Repa A, et al. Patterns of comorbidities differentially affect long-term functional evolution and disease activity in patients with 'difficult to treat' rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024 Jan 19;10(1):e003808. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003808.
61. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2; 60(8):3778-3788. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860.
62. Luciano N, Barone E, Brunetta E, et al. Obesity and fibromyalgia are associated with Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis (D2T-RA) independent of age and gender. *Arthritis Res Ther*. 2025 Jan 3;27(1):2. doi: 10.1186/s13075-024-03432-4.
63. Minhas D, Murphy A, Clauw DJ. Fibromyalgia and centralized pain in the rheumatoid arthritis patient. *Curr Opin Rheumatol*. 2023 May 1;35(3):170-174. doi: 10.1097/BOR.0000000000000929. Epub 2023 Feb 10.
64. Jobski K, Luque Ramos A, Albrecht K, Hoffmann F. Pain, depressive symptoms and medication in German patients with rheumatoid arthritis-results from the linking patient-reported outcomes with claims data for health services research in rheumatology (PROCLAIR) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jul;26(7):766-774. doi: 10.1002/pds.4202. Epub 2017 Mar 26.
65. Scott IC, Whittle R, Bailey J, et al. Analgesic prescribing in patients with inflammatory arthritis in England: observational studies in the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 May 3;63(6): 1672-1681. doi: 10.1093/rheumatology/kead463.
66. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. Научно-практическая ревматология. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYu, et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2023;61(2):188-198. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.04.2025/18.06.2025/21.06.2025

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.

Каратеев А.Е. https://orcid.org/0000-0002-1391-0711
Филатова Е.С. https://orcid.org/0000-0002-2475-8620
Полищук Е.Ю. https://orcid.org/0000-0001-5103-5447
Махмудов Х.Р. https://orcid.org/0000-0002-3583-9442
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

CC BY 4.0

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Варианты течения и индекс повреждения при системной красной волчанке

Шолкина П.А.[1], Шумилова А.А.[1], Решетняк Т.М.[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В обзоре рассматриваются варианты течения системной красной волчанки (СКВ). Обсуждаются сложность прогнозирования обострений и неоднородность течения СКВ. Особое внимание уделено индексу повреждения, который коррелирует с долгосрочным прогнозом и качеством жизни пациентов.

Ключевые слова: *системная красная волчанка; модели активности системной красной волчанки; индекс повреждения.*
Контакты: *Полина Андреевна Шолкина;* ***drpaulinasholkina@mail.ru***
Для цитирования: *Шолкина ПА, Шумилова АА, Решетняк ТМ. Варианты течения и индекс повреждения при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2025;19(4):81–85. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-81-85*

Clinical course and damage index in systemic lupus erythematosus

Sholkina P.A.[1], Shumilova A.A.[1], Reshetnyak T.M.[1,2]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russia, Moscow
[1]34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

This review examines the various types of systemic lupus erythematosus (SLE) course. It discusses the challenges in predicting disease flares and the heterogeneity of SLE progression. Special attention is given to the damage index, which correlates with long-term outcomes and patients' quality of life.

Keywords: *systemic lupus erythematosus; systemic lupus erythematosus activity patterns; damage index.*
Contact: *Polina Andreevna Sholkina;* ***drpaulinasholkina@mail.ru***
For citation: *Sholkina PA, Shumilova AA, Reshetnyak TM. Clinical course and damage index in systemic lupus erythematosus. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):81–85. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-81-85*

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое полиорганное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением. Серологически СКВ характеризуется высоким уровнем органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра [1, 2]. За последние четыре десятилетия прогноз у пациентов с СКВ значительно улучшился благодаря достижениям в лечении и выявлению более легких форм заболевания [3]. Сегодня изучение исходов СКВ перешло от оценки смертности к определению активности заболевания и необратимых повреждений органов. Отличительной чертой СКВ является крайняя вариабельность проявлений в динамике как у отдельных пациентов, так и внутри групп больных [1, 2]. Течение СКВ традиционно характеризуется чередованием непредсказуемых обострений и ремиссий. Динамика активности СКВ является важным предиктором смертности, а также повреждения органов. Вопрос о существовании и определение трудно поддающейся лечению (difficult-to-treat, D2T) СКВ изучается.

Модели активности СКВ

Еще в 1972 г. В.А. Насонова [1, 2] выделила три варианта течения СКВ, которые используются при формулировании диагноза в отечественной ревматологии:

- *острое течение* – развитие полисиндромности (например, волчаночный нефрит, поражение центральной нервной системы) на протяжении 3–6 мес после начала заболевания. Продолжительность жизни без лечения – не более 1–2 лет, однако при своевременной терапии прогноз удовлетворительный. Встречается преимущественно у молодых мужчин, детей и подростков;
- *подострое течение* – в дебюте заболевания наблюдаются общие симптомы (например, рецидивирующий артрит, поражение кожи) и часто требуется дифференциальная диагностика с другими ревматическими болезнями. Течение волнообразное, с вовлечением при каждом обострении новых органов или систем. На протяжении 2–3 лет развивается характерная полисиндромность. Нередко отмечается хроническая почечная недостаточность вследствие поражения почек;

- *хроническое течение* – долгое время проявляется рецидивами моносимптомов (дискоидное поражение кожи, синдром Рейно, эписиндром, синдром Верльгофа). Полисиндромность возникает на 5–10-м году болезни. Это наиболее доброкачественный вариант течения. Больные длительно наблюдаются врачами других специальностей. [1–3]

Подобное разделение на варианты течения позволяет проследить этапы развития СКВ, но не динамику ее активности. В 1999 г. S.G. Barr и соавт. [4] предложили классифицировать течение СКВ с учетом динамики активности. У пациентов Хопкинской когорты (США) каждые 3 мес проспективно изучали клинические и лабораторные данные независимо от активности заболевания. Дополнительные визиты проводились по клиническим показаниям. В анализ были включены первые 204 пациента, которые регулярно наблюдались не менее 2 лет подряд (6 посещений клиники) и вошли в дальнейший анализ динамики активности СКВ.

Активность СКВ оценивали с помощью двух шкал. Общая оценка клинической активности заболевания врачом (Physician's Global Assessment, PGA) проводилась по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале до получения результатов определения уровня комплемента и антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК). Вторым показателем был индекс активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI). Авторы модифицировали SLEDAI (M-SLEDAI) путем исключения двух серологических показателей (низкий уровень комплемента, повышенный уровень анти-дсДНК), чтобы обеспечить возможность сравнения его с PGA. Таким образом, максимально возможный счет M-SLEDAI равнялся 101, а не 105 как для полного варианта SLEDAI. Значения PGA и M-SLEDAI в дальнейшем были сопоставлены у каждого из 204 участников. Динамика активности СКВ, которую определяли не менее 2 лет с помощью либо PGA, либо M-SLEDAI, была классифицирована на три модели:

- *рецидивирующее (ремиттирующее) волнообразное течение* (relapsing-remitting, RR);
- *хронически активное течение* (chronic active, CA);
- *ремиссия, клинически неактивное течение* (long quiescent – LQ, длительный спокойный период).

По данным PGA, доля пациентов, у которых хотя бы один раз за время наблюдения выявлялись модели активности RR, CA и LQ, составила 51, 80 и 28% соответственно. Исследователи отметили частый переход одной модели течения СКВ в другую. Один или несколько переходов между разными моделями зафиксирован при оценке с использованием как PGA (у 50% пациентов), так и M-SLEDAI (у 57%). У многих пациентов в какой-то момент наблюдения, несмотря на лечение, отмечалась картина CA. Она сохранялась особенно долго, что было неожиданно, учитывая традиционное описание СКВ как хронического рецидивирующего заболевания. В большинстве случаев выявлялся переход между моделями CA и RR. Пациенты, у которых зарегистрирован переход одной модели течения СКВ в другую, наблюдались значительно дольше, чем те, у кого такого перехода не зафиксировано (p=0,0005), хотя демографические данные, терапия и тип пораженного органа не различались в двух группах. Продолжительность периодов CA колебалась от 1,0 до 6,7 года (в среднем – 2,7 года; стандартное отклонение – 1,4).

Оценка вариантов течения СКВ имеет решающее значение как для определения ее исхода, так и для дальнейшего внедрения новых, в том числе таргетных, методов лечения. Позднее ряд исследований был сфокусирован на различных моделях течения СКВ с применением и оригинального индекса SLEDAI, и его модифицированных вариантов [5–7]. M. Zen и соавт. [8] для определения ежегодной частоты обострений отслеживали показатели активности заболевания с помощью индекса SLEDAI-2K, из которого также были исключены серологические маркеры. В итоге были выделены следующие модели течения СКВ:

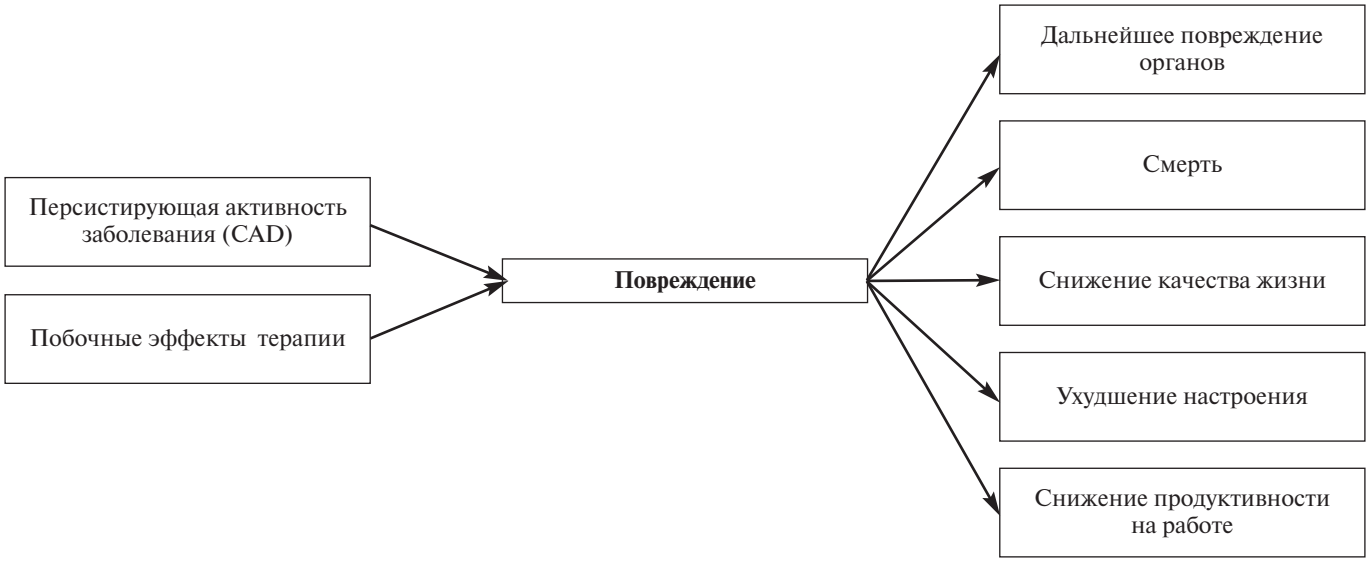
- *клинически неактивное заболевание* (clinical quiescent disease, CQD): SLEDAI-2K=0 при 3 ежегодных визитах;
- *минимальная постоянная активность* (minimal disease activity, MDA): SLEDAI-2K=1 при ≥1 ежегодном визите;
- *хронически активное заболевание* (chronic active disease, CAD): SLEDAI-2K >2 при ≥2 из 3 ежегодных визитов;
- *волнообразное течение* (relapsing-remitting dis ease, RRD): SLEDAI-2K >2 при 1 из 3 ежегодных визитов.

Такая классификация течения СКВ, представляется наиболее подходящей при длительном амбулаторном ведении пациентов. Модель CQD – отсутствие активности СКВ в течение как минимум 1 года; этот минимальный временной интервал был выбран в соответствии с критериями ремиссии [5, 8]. Модель MDA предполагает появление гематологических нарушений или лихорадки, которые значимо не влияют на общую активность и могут носить транзиторный характер. MDA трактуется как периоды минимальной активности заболевания и отличается по продолжительности от других моделей течения СКВ. Вариант CAD характеризует течение заболевания на протяжении как минимум 8 мес в году с появлением новых или сохранением ранее наблюдавшихся симптомов; интервал в 8 мес был выбран, поскольку он оказался клинически значимым. Модель RRD – колебания активности заболевания в течение 1 года, несмотря на лечение, при этом периоды активности чередуются с периодами ремиссии. Терапевтический подход при MDA отличается от такового при CAD или RRD. Клинически неактивная СКВ с вариантом течения CQD была зарегистрирована в 30–40% случаев, а хроническое активное заболевание (CAD) и рецидивирующе-ремиттирующее (волнообразное, RRD) – в остальных 60–70%.

Анализ динамики активности заболевания был проведен в когорте амбулаторных пациентов, получавших стандартную терапию СКВ, при наличии не менее 3 посещений в год и длительности наблюдения не менее 3 лет. Иммунологическое обследование не было включено в протокол, что позволило сосредоточить внимание исключительно на клинической активности [8]. Полученные результаты были сопоставлены с данными предыдущих исследований [5–7, 9], в которых отмечалось, что у 50% леченых пациентов ежегодно наступает клиническая ремиссия, в то время как у остальных 50% сохраняется какая-либо активность СКВ: хронически активное заболевание (в большинстве случаев), минимальная постоянная активность или волнообразное течение. Авторы отметили, что после 7 лет наблюдения только у трети пациентов можно было констатировать ремиссию, в то время как у 65% наблюдалось волнообразное течение или минимальная постоянная активность СКВ. Определение варианта течения СКВ может быть актуальным, поскольку у пациентов, имею-

щих хронически активное или волнообразное течение заболевания, накапливается больше повреждений органов по сравнению с пациентами в ремиссии, что требует эскалации терапии [9].

В проспективном исследовании, включавшем 350 пациентов с СКВ, показано, что длительно сохраняющаяся хронически активная форма (CAD) может повышать риск поражения органов на 8% [10]. В крупных исследованиях было установлено, что высокая активность заболевания, определяемая по SLEDAI или BILAG (British Isles Lupus Assessment Group – Группа оценки волчанки на Британских островах), является основным предиктором развития серьезных органных повреждений в течение всего периода наблюдения [10, 11]. Более высокая активность в дебюте заболевания или стойкая активность либо обострение по индексу BILAG (A) также были предикторами развития повреждения [12, 13]. Наличие повреждения одних органов или систем на момент дебюта СКВ может способствовать его прогрессированию в других системах: например, у пациентов с почечной недостаточностью на момент установления диагноза с большей вероятностью произойдет накопление повреждений других органов в будущем [14, 15]. Аналогичные данные были подтверждены в разных когортных исследованиях независимо от пола, возраста, этнической принадлежности и индекса активности, использованного для оценки [16, 17].



Связь персистирующей активности СКВ с повреждением органов (адаптировано из [21])
Association between persistent SLE activity and organ damage (adapted from [21])

Повреждение органов при СКВ

Повреждение органов при СКВ определяется как необратимое изменение, которое возникает после диагностики СКВ и сохраняется не менее 6 мес. Оно оценивается с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – Международная группа сотрудничающих клиник по системной красной волчанке / American College of Rheumatology), который охватывает 12 систем органов [18]. Активность заболевания со временем может снижаться наряду с параллельным нарастанием ИП SLICC/ACR. Структура смертности сильно различается по мере увеличения показателя выживаемости. Установлено, что меньшее число пациентов умирает из-за обострения СКВ, но возрастает доля умерших от сердечно-сосудистых заболеваний, вторичных инфекций и онкологической патологии [19, 20]. Примечательно, что хронически активная модель заболевания (CAD) среди всех вариантов течения СКВ наиболее тесно связана с повреждением органов-мишеней, что, в свою очередь, является предвестником полиорганной дисфункции и смерти (см. рисунок) [21]. Долгосрочный прогноз у пациентов с СКВ остается неблагоприятным: необходимы новые стратегии, направленные на продление ремиссии и минимизацию повреждений органов [22].

Поскольку продолжительность жизни у больных СКВ увеличилась, отмечается тенденция к накоплению повреждений, которые являются вторичными по отношению как к активности заболевания, так и к длительному его лечению [23–25]. Ранние повреждения, наиболее вероятно, связаны с активностью СКВ, в то время как поздние часто обусловлены неблагоприятными реакциями (НР) терапии или сопутствующими заболеваниями. D.D. Gladman и соавт. [25] обнаружили, что поражение глаз и опорно-двигательного аппарата определенно связано с НР длительной терапии глюкокортикоидами (ГК), которая сопровождается преждевременными остеопоротическими переломами, аваскулярными некрозами, мышечной атрофией и катарактой. Поражение почек, легких, желудочно-кишечного тракта и кожи чаще обусловлено активностью СКВ. В промежуточной подгруппе находятся сердечно-сосудистые, нервно-психические заболевания, поражение периферических сосудов, которые, возможно, имеют сочетанный генез. Характер хронических повреждений варьируется в зависимости от основных вариантов течения СКВ, однако чаще поражаются костно-мышечная, сердечно-сосудистая системы и почки, что влияет на прогноз заболевания. Нарастание ИП является одним из основных факторов, определяющих неблагоприятный прогноз и летальный исход при СКВ. Оно приводит к инвалидизации и снижению произво-

дительности труда [17]. Предикторы повреждения при СКВ были оценены в ряде исследований. Наряду с пожилым возрастом и активностью заболевания ранее существовавшее повреждение стало одним из самых сильных факторов, влияющих на последующее прогрессирование ИП [26–28].

Группа исследователей из Торонто описала прогрессирующее повреждение органов в большой когорте пациентов, которое было напрямую связано с длительным приемом ГК. Изменения, вызванные терапией ГК, составляли основную часть повреждений в конце 5-летнего периода наблюдения в начальной когорте SLICC (пациенты, которые проходили обследование не реже 1 раза в год и находились под наблюдением не менее 15 лет) [25]. Хотя исходно терапия ГК необходима для предотвращения раннего развития повреждений, длительное их применение связано с большим числом НР для любой системы органов [29, 30]. Пациентам с тяжелым течением заболевания требуются более высокие дозы ГК, следовательно, ожидается, что они будут подвержены более высокому риску органного повреждения с течением времени [31]. Это было подтверждено длительным наблюдением 258 пациентов с СКВ, у которых высокая кумулятивная доза ГК на исходном этапе была связана с повышенным ИП независимо от общей активности заболевания [32]. Примечательно, что повреждения, вызванные терапией ГК, продолжают накапливаться на протяжении болезни, тогда как повреждения, зависящие от активности заболевания, после первоначального увеличения их числа остаются стабильными в долгосрочной перспективе [31, 33]. Выживаемость пациентов с СКВ возросла с 50% в 1950-х годах до более 90% в 2000-х годах, возможно, благодаря более ранней диагностике и оптимальным схемам лечения. Тем не менее показатели смертности у пациентов с СКВ по-прежнему в 4,6 раза выше, чем в популяции в целом [34].

Ряд российских работ посвящен валидации ИП [35, 36]. В обзорной статье Е.С. Соловьевой и соавт. [35] отмечена важность оценки ИП в связи с ростом в последние десятилетия выживаемости больных СКВ и накоплением у них необратимых органных повреждений, являющихся следствием как активности заболевания, так и проводимой терапии. Авторы указали на необходимость использования ИП не только для оценки степени необратимых органных повреждений у конкретного пациента, но и для выбора более адекватной терапии. В Российском исследовании РЕНЕССАНС, включавшем 231 пациента с СКВ, необратимые органные повреждения зарегистрированы у 59% пациентов. Развитие большего числа повреждений наблюдалось у лиц более старшего возраста, с более высокой частотой обострений и госпитализацией, большей длительностью приема ГК и большей кумулятивной дозой циклофосфана. ИП коррелировал с высокой дозой ГК и не зависел от активности и клинических проявлений в дебюте СКВ [36].

Заключение. Анализ вариантов течения СКВ играет ключевую роль в прогнозировании ее исходов и разработке эффективных стратегий лечения. В настоящей статье акцентировано внимание на значительных изменениях в структуре смертности пациентов с СКВ на фоне повышения выживаемости. Несмотря на снижение числа летальных исходов, связанных с обострениями СКВ, наблюдается рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, вторичных инфекций и онкологической патологии. При хронически активной модели заболевания (CAD) отмечается высокая корреляция с органным повреждением, что указывает на увеличение риска полиорганной дисфункции и смерти. Знание вариантов течения СКВ при амбулаторном ведении пациентов позволит корректировать терапию для продления ремиссии и снижения числа органных повреждений. ИП SLICC/ACR, определяемый 1 раз в 6 мес, является важным инструментом оценки необратимых изменений, возникающих под влиянием активности СКВ, присоединения коморбидных заболеваний и лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва; 1972.
[Nasonova VA. Systemic Lupus Erythematosus. Moscow; 1972].
2. Решетняк ТМ. Системная красная волчанка. В кн.: Бадокин ВВ, редактор. Ревматология. Клинические лекции. Москва: Литтера; 2012; С. 245-331.
[Reshetnyak TM. Systemic lupus erythematosus. In: Badokin VV, editor. Rheumatology. Clinical lectures. Moscow: Litera; 2012; P. 245-331].
3. Maffi M, Tani C, Cascarano G, et al. Which extra-renal flare is 'difficult to treat' in systemic lupus erythematosus? A one-year longitudinal study comparing traditional and machine learning approaches. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Feb 1;63(2):376-384. doi: 10.1093/rheumatology/kead166.
4. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2682-8. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2682::AID-ANR26>3.0.CO;2-6.
5. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Nov-Dec;24(6 Suppl 43): S-99-104.
6. Nikpour M, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1152-8. doi: 10.1002/art.24741.
7. Laustrup H, Voss A, Green A, Junker P. SLE disease patterns in a Danish population-based lupus cohort: an 8-year prospective study. *Lupus*. 2010 Mar;19(3):239-46. doi: 10.1177/0961203309351033. Epub 2009 Nov 27.
8. Zen M, Bassi N, Nalotto L, et al. Disease activity patterns in a monocentric cohort of SLE patients: a seven-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol. 2012 Nov-Dec;30(6): 856-63. Epub 2012 Dec 17.*
9. Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8): 1467-72.
10. Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, et al. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar; 51(3):491-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker368. Epub 2011 Nov 21.
11. Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1570-7.
12. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May; 48(5):542-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep012. Epub 2009 Feb 20.
13. Yee CS, Gordon C, Akil M, et al. The BILAG-2004 index is associated with development of new damage in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Feb 1;62(2):668-675. doi: 10.1093/rheumatology/keac334.
14. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Jul;19(8):949-56. doi: 10.1177/0961203310366572. Epub 2010 Apr 7.

15. 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.
16. Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, et al. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus — a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug;43(8): 1039-44. doi: 10.1093/rheumatology/keh238. Epub 2004 May 25.
17. Alarcon GS, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Feb;43(2):202-5. doi: 10.1093/rheumatology/keg481. Epub 2003 Aug 15.
18. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
19. Mak A, Cheung MW, Chiew HJ, et al. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Jun;41(6):830-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.002. Epub 2012 Jan 16.
20. Ajeganova S, Hafström I, Frostegard J. Patients with SLE have higher risk of cardiovascular events and mortality in comparison with controls with the same levels of traditional risk factors and intima-media measures, which is related to accumulated disease damage and antiphospholipid syndrome: a case-control study over 10 years. *Lupus Sci Med*. 2021 Feb;8(1):e000454. doi: 10.1136/lupus-2020-000454.
21. 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.
22. Elefante E, Gualtieri L, Schiliro D, et al. Impact of disease activity patterns on health-related quality of life (HRQoL) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus Sci Med*. 2024 Jul 29;11(2):e001202. doi: 10.1136/lupus-2024-001202.
23. Johnson SR, Gladman DD, Brunner HI, et al. Evaluating the Construct of Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 May;75(5):998-1006. doi: 10.1002/acr.24849. Epub 2022 Dec 20.
24. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl5): v29-v38. doi: 10.1093/rheumatology/keaa382.
25. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9.
26. Ramnarain A, Liam C, Milea D, et al. Predictors of Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus in the Asia Pacific Region: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024 May;76(5):720-732. doi: 10.1002/acr.25291. Epub 2024 Feb 22.
27. Lopez-Villanueva RF, Valencia-Pacheco G, Zapata-Vazquez R, et al. Follow-up of clinical activity and accumulated organic damage in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus from the Yucatбn Peninsula, Mexico (1995-2016). *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2023 Feb;19(2):106-113. doi: 10.1016/j.reumae.2021.12.002. Epub 2022 Jun 23.
28. Elera-Fitzcarrald C, Gamboa-Cardenas RV, Reategui-Sokolova C, et al. The SLICC-FI Predicts Damage Accrual in SLE Patients. Data From the Almenara Lupus Cohort. *Lupus*. 2022 Nov;31(13):1666-1670. doi: 10.1177/09612033221126855. Epub 2022 Sep 27.
29. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5; 59(Suppl5):v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403.
30. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3): 560-4. doi: 10.3899/jrheum.080828. Epub 2009 Feb 4.
31. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7): 1145-53. doi: 10.1093/rheumatology/ker410. Epub 2012 Jan 23.
32. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012 Dec;64(12):4021-8. doi: 10.1002/art.34672.
33. Martin-Iglesias D, Paredes-Ruiz D, Ruiz-Irastorza G. Use of Glucocorticoids in SLE: A Clinical Approach. *Mediterr J Rheumatol*. 2024 Jun 30;35(Suppl 2):342-353. doi: 10.31138/mjr.230124.uos. eCollection 2024 Jun.
34. Banjari M, Touma Z, Gladman DD. Improving measures of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023 Feb;19(2):193-202. doi: 10.1080/1744666X.2023.2156339. Epub 2022 Dec 14.
35. Соловьева ЕС, Асеева ЕА, Лисицына ТА и др. Необратимые органные повреждения у больных системной красной волчанкой. Индекс повреждения SLICC. Современная ревматология. 2016;10(1):56-62. [Solovyeva ES, Aseeva EA, Lisitsyna TA, et al. Irreversible organ damages in pa-tients with systemic lupus erythematosus. SLICC damage index. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):56-62. (In Russ.)].
36. Асеева ЕА, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016; 54(4):404-411. [Aseeva EA, Solovyev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a co-hort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(4):404-411. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.06.2025/01.08.2025/03.08.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы (регистрационный номер 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 article was prepared as part of a scientific research project (registration number РК 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.

Шолкина П.А. https://orcid.org/0009-0002-0634-5627
Шумилова А.А. https://orcid.org/0000-0003-1318-1894
Решетняк Т.М. https://orcid.org/0000-0003-3552-2522

CC BY 4.0

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит: патогенез и клинические проявления

Решетняк Т.М.[1,2], Воркель Е.Н.[1], Нурбаева К.С.[1], Лила А.М.[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Представлен обзор литературы, посвященной эпидемиологии, генетическим маркерам, патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита, которые ассоциированы с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Обсуждается роль активации нейтрофилов и альтернативного пути активации комплемента в механизме развития этих заболеваний. Приведена информация о препарате авакопан, назначаемом перорально, селективно ингибирующем рецептор C5aR1, который блокирует сигнальный путь компонента комплемента C5a.

Ключевые слова: *гранулематоз с полиангиитом; микроскопический полиангиит; активация нейтрофилов; альтернативный путь комплемента; авакопан.*
Контакты: *Татьяна Магомедалиевна Решетняк;* ***t_reshetnyak@yahoo.com***
Для цитирования: *Решетняк ТМ, Воркель ЕН, Нурбаева КС, Лила АМ. Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит: патогенез и клинические проявления. Современная ревматология. 2025;19(4):86–95. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-86-95*

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: pathogenesis and clinical manifestations

Reshetnyak T.M.[1,2], Vorkel E.N.[1], Nurbayeva K.S.[1], Lila A.M.[1,2]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russia, Moscow
[1]34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

This literature review addresses the epidemiology, genetic markers, pathogenesis, clinical features, and diagnostic approaches of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis – both antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Particular attention is paid to the role of neutrophil activation and the alternative complement pathway in disease development. The review also includes information on avacopan, an orally administered, selective C5a receptor (C5aR1) inhibitor that blocks the C5a complement component signaling pathway.

Keywords: *granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis; neutrophil activation; alternative complement pathway; avacopan.*
Contact: *Tatyana Magomedalievna Reshetnyak;* ***t_reshetnyak@yahoo.com***
For citation: *Reshetnyak TM, Vorkel EN, Nurbayeva KS, Lila AM. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: pathogenesis and clinical manifestations. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):86–95. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-86-95*

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системные васкулиты (АНЦА-СВ) – группа заболеваний, среди которых наиболее распространены два основных типа: гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и микроскопический полиангиит (МПА), имеющие частичное сходство патогенетических механизмов и клинико-лабораторных проявлений [1]. Эозинофильный ГПА, хотя и относится к этой группе васкулитов, традиционно рассматривается отдельно из-за его уникальных патогенетических особенностей и иных терапевтических подходов. Обнаружение АНЦА, специфичных к протеиназе 3 (ПР3-АНЦА) или миелопероксидазе (МПО-АНЦА), в сочетании с соответствующими клиническими проявлениями подтверждает диагноз АНЦА-СВ.

Эпидемиология АНЦА-СВ

При АНЦА-СВ отмечается равное гендерное распределение [2], хотя, по данным опубликованных отечественных работ, среди российских пациентов незначительно преобладают женщины (соотношение – 1,5:1) [3–5]. Средний возраст манифестации заболевания приходится на 50–70 лет [2], однако в последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению возраста дебюта АНЦА-СВ. Вместе с тем в клинической практике регистрируются случаи АНЦА-СВ как у детей, так и у молодых лиц [2].

АНЦА-СВ – редкое заболевание. Согласно метаанализу 2022 г., глобальная заболеваемость составляет 17,2 случая на 1 млн пациенто-лет (95% доверительный интервал, ДИ 13,3–21,6), а распространенность – 198,0 случаев на 1 млн

(95% ДИ 187,0–210,0) [2, 6]. Что касается подтипов АНЦА-СВ, то заболеваемость и распространенность ГПА выше по сравнению с МПА. Распространенность ГПА колеблется от 2,3 до 146,0 случаев на 1 млн, а заболеваемость – от 0,4 до 11,9 случая на 1 млн пациенто-лет [7]. Распространенность МПА составляет от 9,0 до 94,0 случаев на 1 млн при заболеваемости от 0,5 до 24,0 случаев на 1 млн пациенто-лет [6, 7].

Общие показатели заболеваемости АНЦА-СВ неуклонно росли в 1980-х и 1990-х годах, но, по-видимому, стабилизировались с начала 2000-х годов [8] в связи с улучшением диагностики АНЦА-СВ и повышением доступности исследования АНЦА.

Генетические особенности АНЦА-СВ

АНЦА-СВ не рассматривается как наследственное заболевание, случаи семейного анамнеза встречаются относительно редко. Полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) позволил идентифицировать ряд генов, связанных с предрасположенностью к АНЦА-СВ (табл. 1) [9–11].

В европейской популяции ГПА, ассоциированный с ПР3-АНЦА, демонстрирует тесную связь с человеческим лейкоцитарным антигеном II класса – HLA-DP, в то время как МПА, ассоциированный с МПО-АНЦА, связан с HLA-DQ [9, 10]. Выявленные геномные сигнатуры HLA ассоциировались преимущественно со специфичностью АНЦА, а не с клиническими фенотипами, что подтверждает необходимость переклассификации АНЦА-СВ в соответствии со специфичностью АНЦА. Исследование, проведенное в популяции Северной Америки, подтвердило значимость локуса HLA-DP в развитии ГПА, выявив аллель HLA-DPB1*04 в качестве потенциального генетического маркера риска заболевания [11], тогда как в Японии МПА с МПО-АНЦА связан с аллелем HLA-DRB1*09:01, который практически отсутствует у европейцев [12].

Помимо генов главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC), в патогенез АНЦА-СВ вовлечены и другие генетические факторы, включая полиморфизмы в генах *PTPN22* (кодирует тирозинфосфатазу нерецепторного типа 22), *SERPINA1* (кодирует α_1-антитрипсин, эндогенный ингибитор ПР3), *PRTN3* (кодирует ПР3) и *SEMA6A* (кодирует белок семафорин 6А) [9]. Однонуклеотидный полиморфизм (single-nucleotide polymorphism, SNP) в гене, кодирующем белок тирозинфосфатазу (*PTPN22*), связан с повышенным риском развития АНЦА-СВ у лиц европейского происхождения, что, вероятно, обусловлено снижением продукции иммуносупрессивного цитокина интерлейкина (ИЛ) 10 и гиперреактивностью иммунной системы [13, 14]. Генетические варианты *SERPINA1* повышают риск развития ГПА, нарушая баланс между ПР3 и его ингибитором [9, 14]. Это приводит к избыточной активности ПР3, провоцируя аутоиммунный ответ и повреждение сосудов. Определенные SNP в гене *PRTN3* могут изменять структуру и функцию ПР3 при ГПА [9, 14]. У многих пациентов наблюдаются более высокая экспрессия *PRTN3* во время рецидива АНЦА-СВ и более низкая во время ремиссии. SNP в *SEMA6A* может нарушать сигнальные пути, контролирующие активацию Т-клеток, снижать толерантность к аутоантигенам (например, к ПР3) [11]. Эти данные демонстрируют генетические факторы, влияющие на различные биологические параметры, такие как регуляция иммунного ответа (*PTPN22*), система протеаз-антипротеаз (*SERPINA1*), структура аутоантигена (*PRTN3*) и иммунная сигнализация (*SEMA6A*), и совместно определяют как предрасположенность к АНЦА-СВ, так и особенности его клинического течения.

В последнее десятилетие обнаружены различия в клинических проявлениях и генетические связи между позитивностью по ПР3-АНЦА или МПО-АНЦА. Это позволяет предположить, что АНЦА-СВ, ассоциированные с МПО и с ПР3, являются двумя разными, но пересекающимися заболеваниями [10–15].

Патогенез АНЦА-СВ

Патогенез АНЦА-СВ представляет собой сложный многофакторный процесс, обусловленный нарушением иммунной регуляции на фоне генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды. Гипотеза о наличии инфекционного агента, такого как *Staphylococcus aureus*, индуцирующего избыточную активацию иммунной системы, не может объяснить весь спектр клинических проявлений заболевания [16]. Для понимания патогенеза АНЦА-СВ имеют значение исследования, описывающие особенность быстропрогрессирующего некротизирующего гломерулонефрита (ГН) с полулуниями с отсутствием или минимальными отложениями иммуноглобулинов и компонентов комплемента в клубочках, что противоречит концепции иммунокомплексного ГН или ГН, связанного с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК). Последующее выявление ассоциации данной pauci-иммунной (малоиммунной) формы ГН с системными признаками васкулита мелких сосудов и циркулирующими АНЦА привело к идентификации основных мишеней аутоиммунного ответа – лизосомальных ферментов нейтрофилов: МПО и ПР3 [17, 18].

Таблица 1. Гены, ассоциированные с АНЦА-СВ [9]
Table 1. Genes associated with ANCA-associated vasculitis (ANCA-AAV) [9]

Ген	Связь с заболеваниями/антителами	ОШ
HLA-DP	ГПА ПР3-АНЦА	5,39 7,03
HLA-DQ	МПА МПО-АНЦА	0,67 0,65
HLA-DR	МПА МПО-АНЦА	1,56 1,57
PTPN22	ПР3-АНЦА	1,63
SERPINA 1	ГПА ПР3-АНЦА	0,54 0,53
PRTN3	ГПА ПР3-АНЦА	0,78 0,73
SEMA6A	ГПА	0,74

Примечание. *HLA* (human leucocyte antigens) – человеческие лейкоцитарные антигены; *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2) – тирозиновая протеинфосфатаза нерецепторного типа 22; *SERPINA1* (protease inhibitor gene) – синоним ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (семейство серпинов); *PRTN3* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3) – фермент сериновой протеазы, экспрессирующийся главным образом в нейтрофильных гранулоцитах; *SEMA6A* – кодирует белок Semaphorin 6A; ОШ – отношение шансов.

Нейтрофилы и антитела к цитоплазме нейтрофилов при АНЦА-СВ

В развитии АНЦА-СВ участвуют различные звенья иммунной системы, такие как Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, эндотелиальные и дендритные клетки. Нейтрофилы имеют важнейшее значение, являясь мишенью для АНЦА, а также выступают в роли эффекторных клеток, опосредующих повреждение сосудистой стенки [9, 19, 20]. Инфекции и другие триггеры воспаления, в частности фактор некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ1β, приводят к праймингу нейтрофилов с переносом МПО и ПР3 из первичных гранул нейтрофилов на поверхность клеток. АНЦА связываются с этими аутоантигенами, усиливая активацию нейтрофилов за счет экспрессии молекул адгезии и последующего связывания с эндотелием сосудов. Нейтрофилы дегранулируют, высвобождая активные формы кислорода (АФК), протеазы и нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NETs), которые в совокупности вызывают повреждение эндотелия сосудов [9, 19, 20].

Система комплемента

Ключевая роль в развитии АНЦА-СВ принадлежит активации альтернативного пути комплемента [21–23]. Система комплемента включает три основных пути активации: классический, альтернативный и лектиновый, объединяющиеся на этапе образования С3-конвертазы, приводящей к протеолитическому расщеплению компонента С3 на анафилатоксин С3а и опсонизирующий белок С3b [9] (рис. 1). Присоединение С3b к С3-конвертазе преобразует ее в С5-конвертазу, которая осуществляет протеолиз компонента С5 на анафилатоксин С5а и субкомпонент С5b, инициирующий сборку мембраноатакующего комплекса С5b-9 (МАК). С5а создает петлю положительной обратной связи, формируется порочный круг: АНЦА-индуцированная активация нейтрофилов вызывает образование С5а, который потенцирует привлечение и прайминг новых нейтрофилов. АНЦА активируют их, вызывая дегрануляцию и выделение факторов, стимулирующих альтернативный путь комплемента и дополнительную выработку С5а, замыкая тем самым цикл взаимного усиления воспалительного процесса. У пациентов с активной формой АНЦА-СВ наблюдается повышение уровней терминальных компонентов комплемента (С5а и МАК) по сравнению с таковыми в контрольной группе [22, 23]. Метаанализ показал, что индукционная терапия ремиссии заболевания также приводит к снижению уровней С3а, С5а и МАК у пациентов с АНЦА-СВ [22]. Активация системы комплемента может проявляться на ранних стадиях заболевания, о чем свидетельствует повышенный уровень циркулирующих С5 и С5а у пациентов с пресимптомным МПО-ассоциированным АНЦА-СВ [24]. Активация альтернативного пути системы комплемента усугубляет повреждение почек. Были выявлены отложение компонентов комплемента в канальцах, способствующее тубулоинтерстициальному повреждению, а также корреляция с выраженностью протеинурии и интерстициального фиброза [25].

Роль С5а и рецептора С5а (С5аR) при АНЦА-СВ

Эффекты С5а опосредуются двумя трансмембранными рецепторами: С5аR1 и С5аR2 [26]. С5аR1 экспрессируется на циркулирующих нейтрофилах и опосредует большинство эффектов С5а: активацию нейтрофилов, их миграцию и продукцию ими АФК, индуцируемую АНЦА [27]. Активация С5аR1-опосредованных сигнальных путей вызывает развитие аутоиммунных реакций за счет нарушения регуляции Т-клеточного ответа и непосредственно участвует в механизмах повреждения клубочков при ГН [27]. Генетическая абляция или фармакологическое ингибирование С5аR1 приводят к снижению Th1-ответа, связанного с повреждением клубочков, что снижает риск развития почечной недостаточности и обеспечивает индукцию регуляторного Т-клеточного ответа, который уменьшает повреждение клубочков [9]. Данные исследований привели к разработке методов терапии АНЦА-СВ, нацеленных на ингибирование компонентов комплемента, прежде всего конечного этапа альтернативного пути активации комплемента – С5аR.

Антагонист С5аR1 (авакопан)

Авакопан – небольшая молекула, вводимая перорально, селективно ингибирующая рецептор С5аR1 и блокирующая сигнальный путь компонента комплемента С5а. Эффективность и безопасность авакопана при АНЦА-СВ подтверждены в серии работ. Результаты клинического исследования фазы II CLEAR [28] продемонстрировали более высокую частоту достижения ремиссии через 12 нед на фоне индукционной терапии циклофосфамидом (ЦФ) или ритуксимабом (РТМ) в группах пациентов, получавших авакопан как в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов (ГК), так и в режиме без ГК (86 и 81% соответственно) по сравнению с контрольной группой, в которой применялась стандартная схема с высокими дозами ГК и плацебо (70%), $p<0,01$. Авакопан способствовал стойкому снижению альбуминурии. Был показан удовлетворительный профиль его безопасности. В исследовании фазы II CLASSIC [29] установлены безопасность и эффективность авакопана (10/30 мг 2 раза/сут) в комбинации со стандартной терапией даже при коротком сроке приема (3 мес).

В рандомизированном контролируемом исследовании фазы III ADVOCATE [30] у пациентов с АНЦА-СВ (ГПА и МПА), получавших фоновую иммуносупрессивную терапию (РТМ или ЦФ/азатиоприн), авакопан не уступал ГК в достижении ремиссии на 26-й неделе (72% против 70%) и превосходил их в поддержании ремиссии на 52-й неделе (66 и 55% соответственно; $p<0,001$) при сопоставимой безопасности. На основании этих данных в октябре 2021 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило авакопан в качестве дополнительной терапии для индукции ремиссии АНЦА-СВ, отметив его стероидсберегающий и нефропротективный эффект. Описаны случаи успешного применения моноклональных антител к компоненту комплемента С5 (экулизумаб, павилизумаб) у отдельных пациентов с АНЦА-СВ с агрессивным течением, осложненным тромботической микроангиопатией [31].

Классификация ГПА и МПА

ГПА впервые был описан в 1936 г., а термин «гранулематоз Вегенера» предложен GC. Godman и J.Churg в 1954 г. [32]. В 2011 г. рекомендован переход от почетных эпонимов к этиологической описательной номенклатуре, поэтому был принят современный термин «гранулематоз с полиангиитом» [33]. МПА первоначально рассматривался как микроскопическая форма узелкового полиартериита, но в 1948 г. был выделен в

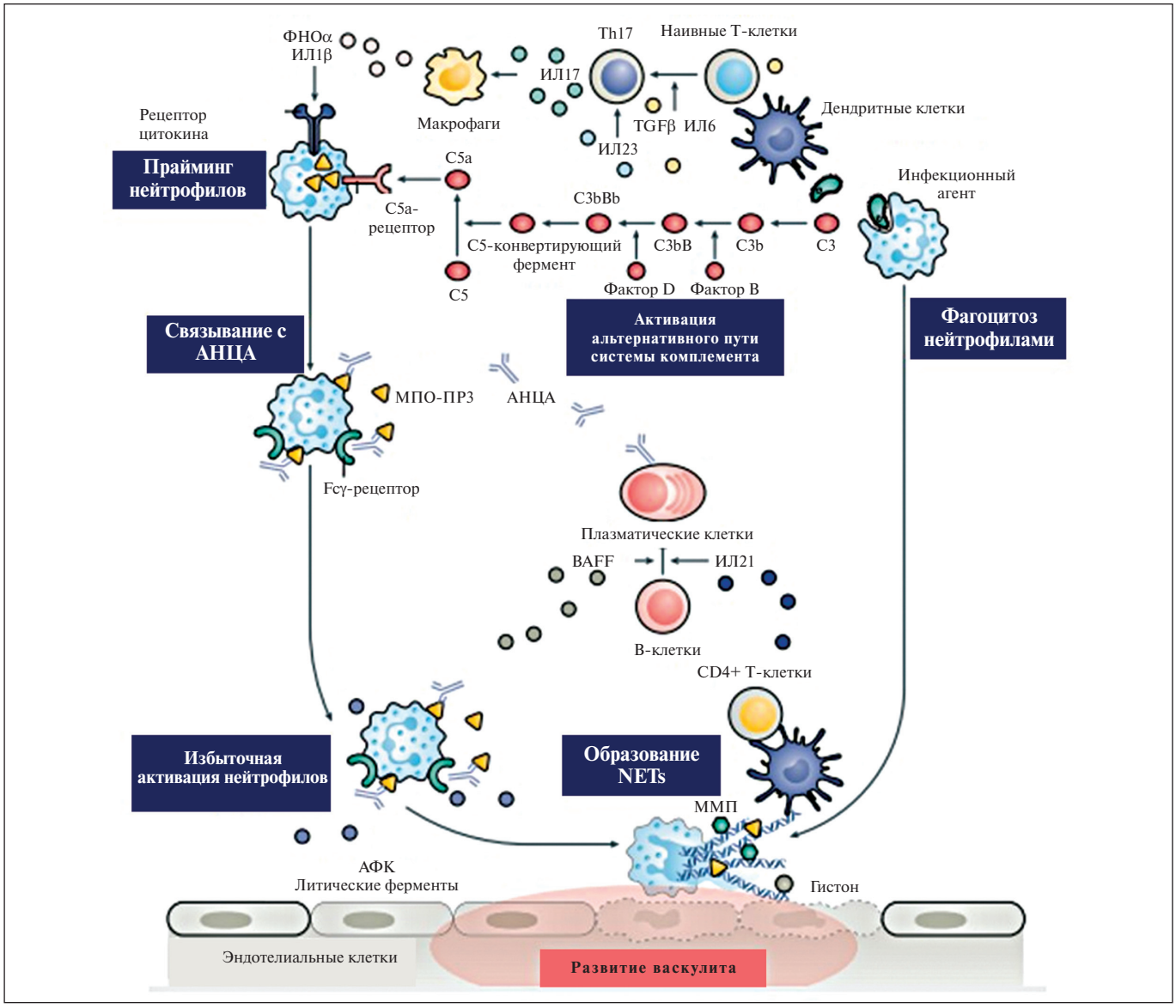


Рис. 1. *Общие пути в патогенезе АНЦА-СВ ([9] в модификации). Дендритные клетки представляют антигены наивным Т-клеткам, которые дифференцируются в Т-хелперные клетки 17 (ТН17) и продуцируют ИЛ17а. Макрофаги, стимулируемые ИЛ17а, продуцируют провоспалительные цитокины, такие как ФНОα и ИЛ1β, активируют нейтрофилы. С5а связывается с рецептором С5аR на поверхности нейтрофилов, который также активирует нейтрофилы. Нейтрофилы, стимулируемые бактериями, образуют внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs). Эти антигены передаются CD4+ Т-клеткам дендритными клетками, что приводит к выработке АНЦА. Праймированные нейтрофилы экспрессируют МПО и ПР3 на своей плазматической мембране, с которой связываются ПР3-АНЦА и МПО-АНЦА. АНЦА связываются с рецепторами Fcγ на нейтрофилах, активируют их, приводя к аномальной выработке цитокинов, высвобождению АФК и литических ферментов. Молекулярные структуры, отвечающие за повреждение (DAMPs), участвуют в формировании NETs. Основными ангиопатогенными молекулами в NETs являются гистоны, отделенные от ДНК, и матриксные металлопротеиназы (ММП), такие как ММП2 и ММП9. Активирующий В-клетки фактор (BAFF), также известный как стимулятор В-лимфоцитов (BLyS), который продуцируется как активированными нейтрофилами, так и CD4+ Т-клетками, стимулирует В-клетки. Этот процесс обеспечивает непрерывное производство АНЦА*

Fig. 1. *Shared pathogenic pathways in ANCA-AAV (adapted from [9]).*

Dendritic cells present antigens to nanve T cells, which differentiate into T helper 17 (Th17) cells and produce IL-17a. Macrophages activated by IL-17a release pro-inflammatory cytokines such as TNF-α and IL-1β, which in turn activate neutrophils. C5a binds to its receptor (C5aR) on the surface of neutrophils, also contributing to their activation. Neutrophils stimulated by bacterial triggers generate neutrophil extracellular traps (NETs). These antigens are processed by dendritic cells and presented to CD4+ T cells, leading to the production of ANCAs. Primed neutrophils express MPO and PR3 on their surface, which bind PR3-ANCA and MPO-ANCA. ANCAs interact with Fc receptors on neutrophils, activating them and resulting in excessive cytokine production, release of reactive oxygen species, and lytic enzymes. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) contribute to NET formation. Key vasculopathic components of NETs include histones detached from DNA and matrix metalloproteinases (MMPs), such as MMP-2 and MMP-9. B-cell activating factor (BAFF), also known as B-lymphocyte stimulator (BLyS), produced by both activated neutrophils and CD4+ T cells, stimulates B cells and supports sustained ANCA production

Таблица. 2. Наиболее распространенные клинические проявления и различия между ГПА и МПА
Table 2. Most common clinical manifestations and distinctions between granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis microscopic polyangiitis (MPA)

Поражение органов	ГПА	МПА
Общие проявления	Общая слабость, лихорадка, артралгии, неэрозивный артрит, миалгии, снижение массы тела	
ЛОР-органы	Хронический синусит, язвенно-некротический ринит, кровянистые корки в носу, перфорация перегородки носа, седловидная деформация носа, средний отит, мастоидит, кондуктивная и/или нейросенсорная тугоухость, подскладочный стеноз	Поражения минимальны или отсутствуют. Редко наблюдаются легкий ринит, носовые кровотечения, возможен средний отит, деструктивные изменения нехарактерны
Легкие и нижние дыхательные пути (у трети пациентов клинические симптомы могут отсутствовать)	Узлы или инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей, реже – альвеолярное кровоизлияние, гранулематозный эндобронхит, редко – плеврит	Альвеолярное кровоизлияние (до 50% случаев), инфильтраты и/или зоны по типу «матового стекла» без признаков деструкции паренхимы, возможно формирование интерстициального фиброза
Почки	Малоиммунный (pauci-иммунный) ГН с полулуниями (50–80% случаев). От бессимптомной протеинурии и микрогематурии (редко с макрогематурией) до БПГН	Малоиммунный (pauci-иммунный) ГН с полулуниями (80–100% случаев), более агрессивное течение, у трети больных выявляется БПГН
Кожа	Геморрагические или язвенно-геморрагические высыпания, реже – подкожные узелки, уртикарные высыпания, сетчатое ливедо, ишемия/гангрена пальцев, панникулит	В основном геморрагические или язвенно-геморрагические высыпания
Глаза	Конъюнктивит, эписклерит/склерит, увеит, псевдотумор орбиты (периорбитальная гранулема), реже – дакриоцистит (+ дакриоаденит), неврит зрительного нерва, окклюзия центральной артерии сетчатки	Редкие проявления (менее 10% случаев), которые обычно ограничиваются легким конъюнктивитом
Нервная система	Ассиметричный множественный мононеврит, дистальная симметричная полиневропатия, реже – поражение черепных нервов (V, VII пары). Вовлечение ЦНС крайне редко (пахименингит, эписиндром, гипопитуитаризм)	Ассиметричный множественный мононеврит, периферическая невропатия. Вовлечение ЦНС крайне редко
Сердце и сосуды	Перикардит, миокардит, ВТЭ, повышение риска ССЗ (ИБС, инсульт и др.)	Перикардит, повышение риска ССЗ, ВТЭ (реже, чем при ГПА)
ЖКТ	Очень редко (5%). Боль в животе ишемического типа, язвы желудка, кишечника, осложняющиеся кровотечением	До 10% случаев. Боль в животе ишемического типа, диарея
Серологические маркеры	В 80–90% случаев – ПР3-АНЦА (цАНЦА), в 5–20% – МПО-АНЦА (пАНЦА), в 10–30% – АНЦА не выявляются (особенно при локализованных формах)	В 40–80% случаев – МПО-АНЦА (пАНЦА), в 30% – ПР3-АНЦА (цАНЦА), в 5% – АНЦА не выявляются

Примечание. БПГН – быстропрогрессирующий гломерулонефрит; ЦНС – центральная нервная система; ВТЭ – венозные тромбоэмболии; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; цАНЦА – цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов; пАНЦА – перинуклеарные антитела к цитоплазме нейтрофилов.

отдельную нозологию. Современные определения АНЦА-СВ, включая ГПА и МПА, разработаны на Конференции по номенклатуре васкулитов в Чапел-Хилле в 1994 г. и пересмотрены в 2012 г. [1]. Согласно этим критериям, ГПА характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением преимущественно мелких и средних сосудов с частым вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и развитием некротизирующего ГН. МПА определяется как некротизирующий васкулит без иммунных депозитов и гранулематозного воспаления, в типичных случаях проявляющийся легочным капилляритом и некротизирующим ГН.

В 2022 г. ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) совместно разработали новые классификационные критерии для ГПА и МПА [34–36]. Данные критерии создавались преимущественно для стандартизации отбора пациентов в клинические исследования и не рассчитаны на рутинное использование в клинической практике. Они могут быть недостаточно чувствительными для диагностики АНЦА-СВ на ранних стадиях, в случае изолированного поражения отдельных органов, а также при серонегативном варианте заболевания.

Клинические проявления ГПА и МПА

Клиническая картина АНЦА-СВ варьируется от локального повреждения отдельных органов до тяжелых полиорганных поражений. В табл. 2 представлены наиболее распространенные клинические проявления и различия между ГПА и МПА [7, 9, 37–39]. Поражение кожи, суставов и периферических нервов при ГПА и МПА обычно имеет схожие черты. Однако некоторые патологические изменения встречаются практически исключительно либо при МПО-АНЦА-, либо при ПР3-АНЦА-ассоциированных формах. Воспалительно-деструктивные изменения ЛОР-органов характерны

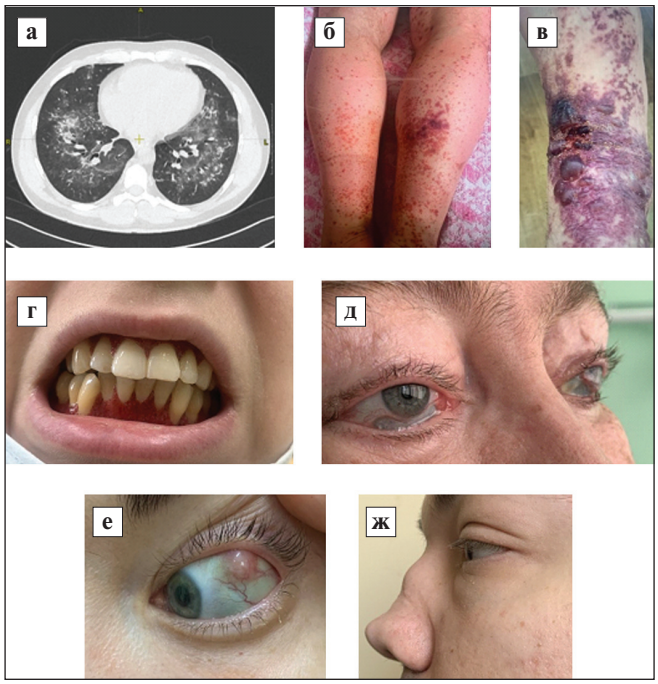


Рис. 2. *Клинические проявления АНЦА-СВ: а – компьютерная томограмма органов грудной клетки. Определяются признаки диффузного альвеолярного кровоизлияния; б – геморрагические высыпания; в – язвенно-геморрагические высыпания; г – «клубничная» гиперплазия десен; д – некротизирующий склерит; е – узелковый передний глубокий склерит; ж – седловидная деформация носа*[1].
Представлены фото из архива авторов. Фото публикуются с письменного согласия пациентов
Fig. 2. *Clinical manifestations of ANCA-AAV: a – chest computed tomography showing signs of diffuse alveolar hemorrhage; b – hemorrhagic skin rash; c – ulcerative-hemorrhagic skin lesions; d – "strawberry" gingival hyperplasia; e – necrotizing scleritis; f – nodular anterior deep scleritis; g – saddle-nose deformity.*
Images from the authors' personal archive. All photos published with written patient consent.

для ГПА (см. табл. 2). При МПА патология ЛОР-органов встречается реже и проявляется преимущественно легким ринитом без деструкции, эпизодическими носовыми кровотечениями при отсутствии характерных гранулематозных изменений. Интерстициальная пневмония наблюдается преимущественно при МПА, а легочные узлы или полости – типичный признак ГПА [40]. При МПА возможно формирование интерстициального фиброза [41]. В поражении почек также отмечаются различия: хотя гистологическая картина не позволяет достоверно дифференцировать подтипы, МПА отличается более широким спектром клинических проявлений. Поражение почек при МПА варьируется от медленно прогрессирующей формы, с выраженным склерозом к моменту диагностики, до молниеносного течения с БПГН [42]. Терминальная почечная недостаточность чаще развивается у пациентов, позитивных по МПО-АНЦА. Важной особенностью активного АНЦА-СВ считается склонность к гиперкоагуляции, проявляющейся высокой частотой венозных тромбоэмболий в дебюте заболевания и на начальных этапах терапии [43]. У пациентов с АНЦА-ПР3 наблюдается значимо более высокая склонность к рецидивированию по сравнению с больными, позитивными поАНЦА-МПО, причем рецидивы могут развиваться даже после многолетней устойчивой ремиссии [44]. На рис. 2 представлены клинические проявления АНЦА-СВ.

Диагностика АНЦА-СВ

Диагностика АНЦА-СВ основана на клинической картине, данных лабораторных исследований и инструментальной визуализации, результатах гистологического исследования, подтверждающего наличие некротизирующего васкулита и/или гранулематозного воспаления [45, 46]. Во многих случаях наблюдается продолжительный продромальный период (до нескольких месяцев), что требует тщательной дифференциальной диагностики с другими ревматическими болезнями, а также инфекциями и онкологической патологией. С момента появления первых симптомов до установления диагноза в среднем проходит 6 мес. Сроки диагностики зависят от пораженных органов. Быстрое прогрессирование (легочно-почечный синдром) упрощает диагностику, тогда как вялотекущие формы с вовлечением верхних дыхательных путей вызывают сложности.

Первичная оценка пациента с подозрением на АНЦА-СВ требует системного подхода. Соответствующие лабораторные и инструментальные исследования представлены в табл. 3. Иммунологические исследования играют ключевую роль в диагностике АНЦА-СВ. Иммуноферментный анализ (ИФА) для определения специфических антител (ПР3-АНЦА и МПО-АНЦА) обладает большей диагностической ценностью по сравнению с методом непрямой иммунофлюоресценции, выявляющим характерные паттерны свечения: цитоплазматический (цАНЦА), перинуклеарный (пАНЦА) или атипичный [47]. Современные рекомендации по диагностике АНЦА-СВ предлагают первичный скрининг АНЦА методом ИФА, исключая необходимость непрямой иммунофлюоресценции. Особое значение имеет выявление соответствия между результатами этих методов: цАНЦА обычно ассоциированы с ПР3-АНЦА и характерны для ГПА, а пАНЦА – с МПО-АНЦА и чаще встречаются при МПА. Отсутствие данной ассоциации требует исключения вторичных причин: лекарственно-индуцированного васкулита (гидралазин, пропилтиоурацил, кокаин с левамизолом), инфекции (эндокардит, туберкулез), воспалительных заболеваний кишечника [47, 48].

Клиническая значимость повторного определения АНЦА остается предметом дискуссий. Отсутствует четкая связь между уровнем антител и активностью заболевания, антитела могут персистировать в сыворотке крови даже при полной клинико-лабораторной ремиссии. В крупном метаанализе продемонстрирована ограниченность диагностической ценности изменений титров АНЦА: повышение титров обладает чувствительностью 56% и специфичностью 82% в прогнозе рецидива АНЦА-СВ, тогда как стойко положительные результаты еще менее информативны (38 и 78% соответственно) [48]. Терапия ГК может вызывать быстрое снижение титров, что затрудняет диагностику рецидивов. Таким образом, повторное тестирование АНЦА не должно влиять на тактику лечения, но значительный рост титров требует усиленного мониторинга.

[1]Цветные рисунки представлены на сайте журнала: mrj.ima-press.net

Таблица 3. Лабораторные и инструментальные исследования при АНЦА-СВ [46]
Table 3. Laboratory and instrumental investigations in ANCA-AAV [46]

Исследование	Основные показатели	Клиническое значение
Общий анализ крови	Гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты	Анемия хронического воспаления или анемия вследствие резкого снижения концентрации гемоглобина из-за активного кровотечения (альвеолярное кровотечение, осложнение биопсии, желудочно-кишечная кровопотеря или разрыв аневризм); активация тромбоцитов (через альтернативный путь комплемента); нейтрофильный лейкоцитоз
Острофазовые показатели	СРБ, СОЭ, фибриноген	Повышены при активном заболевании
Инфекционный скрининг	Прокальцитонин	Повышен только при бактериальных/грибковых инфекциях (как правило, при АНЦА-СВ – в норме)
	Гепатит В (HBsAg, anti-HBs), гепатит С, ВИЧ	Риск реактивации HBV при лечении. Необходимость эрадикации HCV/терапии ВИЧ
Почечная функция	Креатинин, цистатин С, мочевина, СКФ	Цистатин С более надежен при заболеваниях печени/кахексии; уровень креатинина зависит от мышечной массы
Иммунология	ПР3-АНЦА, МПО-АНЦА (ИФА), анти-БМК, РФ, С3/С4, АФЛ, IgG	Первичный скрининг на АНЦА-СВ рекомендуется проводить с помощью ИФА на АНЦА к ПР3 и МПО. Отрицательный результат теста на ПР3-АНЦА или МПО-АНЦА не исключает наличия АНЦА-СВ. Анти-БМК выявляются у 6% пациентов с АНЦА-СВ. При РФ+ чаще наблюдаются артрит/артралгии, а терминальная стадия заболевания почек встречается реже. Низкий уровень С3 указывает на худший прогноз. АФЛ связаны с тромботическими событиями. Низкая концентрация IgG увеличивает риск гипогаммаглобулинемии после начала лечения
Анализ мочи	Протеинурия/альбуминурия (разовая порция и суточный анализ)	В идеале разовый анализ мочи следует проводить утром; ожидается умеренная корреляция между протеинурией в разовой порции и в суточном анализе
	Микроскопия осадка (гематурия, цилиндрурия)	Макроскопическая гематурия встречается редко; у большинства пациентов с заболеваниями почек выявляются дисморфные эритроциты или эритроцитарные цилиндры
Визуализация	КТ грудной клетки	Узелки, полостные образования, инфильтраты
	КТ придаточных пазух носа и сосцевидных отростков	Изменения придаточных пазух носа (синусит, деструкция), мастоидит
	КТ прицельно глотки и гортани	Изменения в области носо- и ротоглотки, щитовидной железы, верхних третей трахеи и пищевода
	УЗИ брюшной полости	Эхогенные/увеличенные почки при ОПП
	ЭхоКГ/МРТ сердца	Исключение эндокардита/ перикардита/поражения клапанов
Дополнительные исследования	ЭНМГ	Оценка периферической невропатии
	Биопсия органов	При уверенности в диагнозе диагностическая биопсия не требуется; биопсия почек имеет значение для прогнозирования почечного исхода

Примечание. HBV – гепатит В; HCV – гепатит С; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; анти-БМК – антитела к поверхностному антигену гепатита В; РФ – ревматоидный фактор; АФЛ – антифосфолипидные антитела; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ОПП – острое повреждение почек; ЭхоКГ – эхокардиография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭНМГ – электронейромиография.

У 6% пациентов с АНЦА-СВ могут обнаруживаться анти-БМК, что требует особого внимания, так как двойная позитивность характеризуется крайне тяжелым течением с развитием БПГН и диффузного альвеолярного кровотечения.

Инструментальная диагностика АНЦА-СВ включает комплекс методов визуализации (см. табл. 3). Показано проведение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, поскольку у трети пациентов, несмотря на наличие поражения органов дыхания, клинические симптомы могут отсутствовать [49]. КТ более чувствительна, чем обычная рентгенография, и часто выявляет узелки, полостные образования, инфильтраты и поражение дыхательных путей. Важно отметить, что альвеолярное кровоизлияние не обязательно сопровождается кровохарканьем. Бронхоскопическое исследование с бронхоальвеолярным лаважем и трансбронхиальной биопсией легкого позволяет исключить инфекционные и опухолевые процессы, внутрилегочное кровотечение.

Гистологическое подтверждение васкулита, хотя и считается «золотым стандартом» диагностики, сопряжено с рядом технических сложностей, что нередко приводит к неинформативным результатам. Наибольшей диагностической

Таблица 4. Диагностическая ценность биопсии у пациентов с АНЦА-СВ [46]
Table 4. Diagnostic value of biopsy in patients with ANCA-AAV [46]

Органы	Путь или метод доступа	Диагностическая эффективность	Характерная картина
Почка	Чрескожный	≥99%	ГН с полулуниями
Легкое	Открытый	90%	Признаки васкулита
Легкое	Трансбронхиально или под контролем КТ	≥50%	Смешанный воспалительный инфильтрат
ЛОР-органы	Носовой	>30%	Неспецифическое воспаление, гранулематозные изменения или признаки васкулита
ЛОР-органы	В области стеноза трахеи и подсвязочного пространства	90%	Смешанный воспалительный инфильтрат
Глаз	Аспирация тонкой иглой или открытая пункция орбиты	>60%	Смешанный воспалительный инфильтрат
Кожа	Пункционная биопсия	70–90%	Смешанный воспалительный инфильтрат
Мышцы	Открытый	55–60%	Смешанный воспалительный инфильтрат

ценностью для подтверждения диагноза АНЦА-СВ обладают биопсия почки и трансторакальная биопсия легкого – сложные инвазивные процедуры, которые требуют оценки рисков и показаний. При ГПА морфологическая картина характеризуется наличием некротизирующего гранулематозного воспаления с полиморфно-клеточной инфильтрацией, содержащей многоядерные гигантские клетки, и/или с признаками некротизирующего васкулита мелких сосудов. МПА гистологически проявляется только некротизирующим васкулитом в отсутствие гранулематозной воспалительной реакции [46] (табл. 4).

Заключение

В последние десятилетия прогресс в изучении АНЦА-СВ способствовал внедрению персонифицированной терапии, поиску биомаркеров, предсказывающих тяжесть заболевания, реакцию организма на иммуносупрессию и риск рецидива. Примерами внедрения современных достижений являются успех РТМ в лечении АНЦА-СВ и исследование ADVOCATE, которое привело к одобрению авакопана для терапии этих заболеваний. Выявление новых терапевтических мишеней и углубление понимания молекулярных основ АНЦА-СВ позволят улучшить качество жизни и снизить инвалидизацию пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Зыкова АС, Буланов НМ, Новиков ПИ и др. Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(3):55-60.
[Zykova AS, Bulanov NM, Novikov PI, et al. Activation of the complement system in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(3):55-60. (In Russ.)].
4. Воркель ЕН, Решетняк ТМ, Нурбаева КС и др. Сывороточный кальпротектин при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Современная ревматология. 2024;18(4):66-73.
[Vorkel EN, Reshetnyak TM, Nurbaeva KS, et al. Serum calprotectin in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):66-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-4-66-73
5. Буланов НМ, Моисеев СВ, Новиков ПИ и др. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированного васкулита. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(5):23-29.
[Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI, et al. Kidney damage in various types of ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(5):23-29. (In Russ.)].
6. 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/jcm11092573.7.
7. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Aug 27;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y.
8. 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.
9. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):91-101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y 10.
10. Chen DP, Aiello CP, McCoy D, et al. PRTN3 variant correlates with increased autoantigen levels and relapse risk in PR3-ANCA versus MPO-ANCA disease. *JCI Insight*. 2023 Feb 22;8(4):e166107. doi: 10.1172/jci.insight.166107.10.
11. Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep;65(9):2457-68. doi: 10.1002/art.38036.
12. Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, et al. Protective Role of HLA-DRB1*13:02 against Microscopic Polyangiitis and MPO-ANCA-Positive Vasculitides in a Japanese Population: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 May 11;11(5):e0154393. doi: 10.1371/journal.pone.0154393
13. Cao Y, Yang J, Colby K, et al. High basal activity of the PTPN22 gain-of-function variant blunts leukocyte responsiveness negatively affecting IL-10 production in ANCA vasculitis. *PLoS One*. 2012;7(8):e42783. doi: 10.1371/

journal.pone.0042783. Epub 2012 Aug 3.
14. Relle M, Föhr B, Fasola F, Schwarting A. Genetics and pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and its main autoantigen proteinase 3. *Mol Cell Probes*. 2016 Dec;30(6):366-373. doi: 10.1016/j.mcp.2016.08
15. Ekman D, Sennblad B, Knight A, et al. Stratified genetic analysis reveals sex differences in MPO-ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Sep 1;62(9): 3213-3218. doi: 10.1093/rheumatology/kead152
16. Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*. 2022 Jul;9(3):153-166. doi: 10.5152/eujrheum.2022.20248
17. Бекетова ТВ, Фролова НФ, Столяревич ЕС и др. Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный pauci-иммунный гломерулонефрит. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(5):543-552.
[Beketova TV, Frolova NF, Stolyarevich ES, et al. Problems in the diagnosis and treatment of ANCA-associated systemic vasculitis: In the focus of ANCA-negative pauci-immune glomerulonephritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(5):543-552. (In Russ.)].
18. Juanet C, Hassi I, Koirala A. ANCA-Negative Pauci-Immune Glomerulonephritis: A Review. *Glomerular Dis*. 2024 Oct 11;4(1): 189-199. doi: 10.1159/000541792
19. Kronbichler A, Lee KH, Denicolo S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 3;21(19): 7319. doi: 10.3390/ijms21197319.
20. Walulik A, Lysak K, Blaszkiewicz M, et al. The Role of Neutrophils in ANCA-Associated Vasculitis: The Pathogenic Role and Diagnostic Utility of Autoantibodies. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 7;24(24):17217. doi: 10.3390/ijms242417217.
21. Brilland B, Garnier AS, Chevailler A, et al. Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside. *Autoimmun Rev*. 2020 Jan;19(1):102424. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102424.
22. Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol*. 2020 Dec;202(3):394-402. doi: 10.1111/cei.13498.
23. Wu EY, McInnis EA, Boyer-Suavet S, et al. Measuring Circulating Complement Activation Products in Myeloperoxidase- and Proteinase 3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1894-1903. doi: 10.1002/art.41011.
24. Johansson L, Berglin E, Eriksson O, et al. Complement activation prior to symptom onset in myeloperoxidase ANCA-associated vasculitis but not proteinase 3 ANCA associated vasculitis - A Swedish biobank study. *Scand J Rheumatol*. 2022 May;51(3):214-219. doi: 10.1080/03009742.2021.1989814.
25. Boor P, Konieczny A, Villa L, et al. Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 May; 18(5):1508-15. doi: 10.1681/ASN.2006121343.
26. Hawksworth OA, Li XX, Coulthard LG, et al. New concepts on the therapeutic control of complement anaphylatoxin receptors. *Mol Immunol*. 2017 Sep;89:36-43. doi: 10.1016/j.molimm.2017.05.015.
27. Dick J, Gan PY, Ford SL, et al. C5a receptor 1 promotes autoimmunity, neutrophil dysfunction and injury in experimental anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018 Mar;93(3):615-625. doi: 10.1016/j.kint.2017.09.018.
28. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179.
29. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. CLASSIC Investigators. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):662-671. doi: 10.1002/acr2.11185.
30. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7): 599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.
31. Kitamura F, Yamaguchi M, Nishimura M, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis complicated by thrombotic microangiopathy with posterior reversible encephalopathy syndrome successfully treated with eculizumab: A case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2022 Jun 24;6(2):254-259. doi: 10.1093/mrcr/rxac029.
32. Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener's granulomatosis. *Am J Med*. 1954 Aug;17(2):168-79. doi: 10.1016/0002-9343(54)90255-7.
33. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;22(4): 587-8. doi: 10.1681/ASN.2011010081.
34. 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.
35. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar; 74(3):400-406. doi: 10.1002/art.41983.
36. Бекетова ТВ. Новые классификационные критерии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов ACR/EULAR 2022. Научно-практическая ревматология. 2023; 61(5):531-536. doi.org/10.47360/1995-4484-2023-531-536.
[Beketova TV. New ACR/EULAR 2022 classification criteria for ANCA-associated vasculitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2023;61(5):531-536. (In Russ.)].
37. Kronbichler A, Shin JI, Lee KH, et al. Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr;19(4):102495. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102495.
38. Arnold S, Kitching AR, Witko-Sarsat V, et al. Myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol*. 2024 May;6(5):e300-e313. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00025-0.
39. Falde SD, Fussner LA, Tazelaar HD, et al. Proteinase 3-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol*. 2024 May;6(5):e314-e327. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00035-3.
40. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol*. 2017 Oct;44(10):1458-1467. doi: 10.3899/jrheum.161224.
41. Бекетова ТВ, Головина ОА, Авдеева АС. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: в фокусе интерстициальный фиброз легких при микроскопическом полиангиите с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе и ревматоидного фактора. Собственное наблюдение и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2023;61(1):62-69.
[Beketova TV, Golovina OA, Avdeeva AS. Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis with anti-myeloperoxidase antibodies and rheumatoid factor. Literature review and own observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2023;61(1):62–69. (In Russ.)].
42. Trivioli G, Gopaluni S, Urban ML, et al. Slowly progressive anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis: clinico-pathological characterization and outcome. *Clin Kidney J*. 2020 Sep 6;14(1): 332-340. doi: 10.1093/ckj/sfaa139.
43. Харламова ЕН, Решетняк ТМ, Тарасова ГМ. Факторы риска тромбозов при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Современная ревматология. 2023;17(2):93-99.
[Kharlamova EN, Reshetnyak TM, Tarasova GM. Thrombosis risk factors in ANCA-associated vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023; 17(2):93-99. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-93-99
44. Charles P, Perrodeau E, Samson M, et al; French Vasculitis Study Group. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated

Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 4;173(3):179-187. doi: 10.7326/M19-3827.
45. Бекетова ТВ. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты: вопросы диагностики Терапия. 2024;10(1):126-136. [Beketova TV. ANCA-associated systemic vasculitis: Aspects of diagnosis. *Terapiya*. 2024;10(1):126-136. (In Russ.)].
46. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, et al. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet*. 2024 Feb 17; 403(10427):683-698. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01736-1.
47. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2020 Sep;19(9):102618. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102618.
48. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis-a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):100-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker280.
49. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):221-231.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.04.2025/28.06.2025/30.06.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда (РНФ) «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» № 25-25-00245, «Маркеры нетоза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях».

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 with support from the Russian Science Foundation (RSF) grant for "Basic and exploratory scientific research by small individual research groups," project №25-25-00245: Markers of NETosis in immune-mediated rheumatic diseases.

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.

Решетняк Т.М. https://orcid.org/0000-0003-3552-2522
Воркель Е.Н. https://orcid.org/0000-0001-8864-7623
Нурбаева К.С. https://orcid.org/0000-0001-6685-7670
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

CC BY 4.0

Евразийские рекомендации по диагностике и лечению первичного остеоартрита (2025). Ассоциация ревматологов Евразии (League of Eurasian Rheumatologists, LEAR)

Мазуров В.И.[1], Лила А.М.[2,3], Тогизбаев Г.А.[4], Мирахмедова Х.Т.[5], Койлубаева Г.М.[6], Алексеева Л.И.[2,3], Таскина Е.А.[2], Нургалиева С.М.[5], Набиева Д.А.[5], Наумов А.В.[7], Трофимов Е.А.[1], Божкова С.А.[8], Зырянов С.К.[9,10], Очкуренко А.А.[11]

[1]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [4]Республиканский ревматологический центр НИИ кардиологии и внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы; [5]Ташкентская медицинская академия, Ташкент; [6]Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; [7]ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва; [8]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург; [9]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; [10]ГБУ г. Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; [11]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва

[1]Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [4]Республика Казахстан, 050000, Алматы, ул. Айтеке би, 120; [5]Республика Узбекистан, 100109, Ташкент, Фараби, 2; [6]Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; [7]Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; [8]Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8; [9]Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; [10]Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10; [11]Россия, 127299, Москва, ул. Приорова 10

Представлены рекомендации League of Eurasian Rheumatologists (LEAR) по диагностике и лечению первичного остеоартрита 2025 г. В подготовке рекомендаций приняли участие ведущие эксперты из России, Казахстана, Кыргызстана и Узбекистана.

Ключевые слова: *первичный остеоартрит; диагностика; лечение; Евразийские рекомендации.*
Контакты: *Елена Александровна Таскина;* ***braell@mail.ru***
Для цитирования: *Мазуров ВИ, Лила А.М, Тогизбаев ГА, Мирахмедова ХТ, Койлубаева ГМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Нургалиева СМ, Набиева ДА, Наумов АВ, Трофимов ЕА, Божкова СА, Зырянов СК, Очкуренко АА. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению первичного остеоартрита (2025). Ассоциация ревматологов Евразии (League of Eurasian Rheumatologists, LEAR). Современная ревматология. 2025;19(4):96–110. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-96-110*

Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis (2025). League of Eurasian Rheumatologists (LEAR)

Mazurov V.I.[1], Lila A.M.[2,3], Togizbaev G.A.[4], Mirakhmedova H.T.[5], Koilubaeva G.M.[6], Alexeeva L.I.[2,3], Taskina E.A.[2], Nurgalieva S.M.[5], Nabiyeva D.A.[5], Naumov A.V.[7], Trofimov E.A.[1], Bozhkova S.A.[8], Zyryanov S.K.[9,10], Ochkurenko A.A.[11]

[1]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Russian Medical Academy of Continuing

Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; [4]Republican Rheumatology Center, Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty; [5]Tashkent Medical Academy, Tashkent; [6]National Center of Cardiology and Internal Medicine named after acad. Mirsaid Mirrakhimov, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek; [7]Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow; [8]R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; [9]RUDN University, Moscow; [10]City Clinical Hospital №24, Moscow Department of Health, Moscow; [11]N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Moscow

[1]41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; [2]34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [4]120, Ayteke Bi Street, Almaty 050000, Republic of Kazakhstan; [5]2, Farabi Street, Tashkent 100109, Republic of Uzbekistan; [6]3, Togolok Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic; [7]16, 1st Leonova Street, Moscow 129226, Russia; [8]8, Akademika Baikova Street, St. Petersburg 195427, Russia; [9]6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow 117198, Russia; [10]10, Pistsovaya Street, Moscow 127015, Russia; [11]10, Priorova Street, Moscow 127299, Russia

These guidelines represent the official 2025 recommendations of the League of Eurasian Rheumatologists (LEAR) for the diagnosis and management of primary osteoarthritis. The recommendations were developed with participation of leading experts in Russia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, and Uzbekistan.

Keywords: *primary osteoarthritis; diagnosis; treatment; Eurasian recommendations.*
Contact: *Elena Alexandrovna Taskina;* ***braell@mail.ru***
For citation: *Mazurov VI, Lila AM, Togizbaev GA, Mirakhmedova HT, Koilubaeva GM, Alexeeva LI, Taskina EA, Nurgalieva SM, Nabiyeva DA, Naumov AV, Trofimov EA, Bozhkova SA, Zyryanov SK, Ochkurenko AA. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis (2025). League of Eurasian Rheumatologists (LEAR). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(4):96–110. (In Russ.).*
https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-96-110

Отказ от ответственности

Рекомендации LEAR отражают ее точку зрения и были подготовлены на основании научных данных, имевшихся на момент их публикации. LEAR не несет ответственности за какие-либо противоречия, несоответствия и/или неоднозначность между Рекомендациями Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения. Медицинские работники должны в полной мере учитывать рекомендации LEAR при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. В то же время рекомендации LEAR не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за решения, принятые на основании оценки состояния здоровья каждого пациента и консультации с этим пациентом или, при необходимости, его опекуном. Рекомендации LEAR должны использоваться медицинскими работниками наряду с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководствами, выпущенными компетентными органами общественного здравоохранения. Кроме того, медицинские работники обязаны знать и проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий.

Определение

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц.

ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса всех тканей сустава, возникающими на фоне макро- и микроповреждений, с последующей активацией провоспалительных сигнальных путей иммунной системы. Первоначально изменения происходят на молекулярном уровне и вызывают анатомические и физиологические нарушения (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, синовит и т. д.), способствующие развитию заболевания.

Эпидемиологические аспекты

ОА – наиболее часто встречающееся заболевание суставов в структуре патологии опорно-двигательного аппарата. Заболеваемость ОА характеризуется устойчивой тенденцией к росту. Согласно результатам исследования глобального бремени болезней за 2020 г., распространенность ОА составляет 7,6% общей численности населения земного шара, что соответствует 595 млн случаев (95% доверительный интервал, ДИ 535–656).

Заболеваемость ОА постоянно увеличивается: с 1990 по 2020 г. число пациентов с ОА возросло на 132,2% (95% ДИ 130,3–134,1). Прогностические модели указывают на дальнейшее повышение распространенности заболевания: к 2050 г. ожидается рост числа пациентов с ОА коленных суставов на 74,9% (95% ДИ 59,4–89,9), суставов кистей – на 48,6% (95% ДИ 35,9–67,1), тазобедренных суставов – на 78,6% (95% ДИ 57,7–105,3), других локализаций – на 95,1% (95% ДИ 68,1–135) [1].

Классификация ОА

Клиническая классификация

ОА подразделяют на две основные формы:

• первичный (идиопатический);

• вторичный, который развивается на фоне различных патологических состояний.

ОА может быть локальным, если поражается одна группа суставов, или генерализованным, если имеется поражение ≥3 групп суставов.

Выделяют следующие локализации *первичного ОА*:

• коленные суставы;

• тазобедренные суставы;

• суставы кистей;

• суставы стоп;

• позвоночник;

• другие локализации.

Рентгенологическая классификация

Для определения рентгенологической стадии ОА используют классификацию Kellgren–Lawrence:

• *I стадия* – сомнительные рентгенологические признаки;

• *II стадия* – минимальные изменения (незначительное сужение суставной щели, единичные краевые остеофиты);

• *III стадия* – умеренные изменения (выраженное сужение суставной щели, множественные остеофиты, субхондральный остеосклероз, незначительные деформации);

• *IV стадия* – тяжелые изменения (резкое сужение суставной щели, массивные остеофиты, выраженный остеосклероз, деформации эпифизов).

Диагноз или группа диагнозов по МКБ-10

M15–M19 – артрозы (остеоартрит):

• M15.0 – первичный генерализованный остеоартроз (остеоартрит);

• M15.1 – узлы Гебердена;

• M15.2 – узлы Бушара;

• M15.4 – эрозивный остеоартроз (остеоартрит);

• M16 – коксартроз;

• M17 – гонартроз;

• M18 – артроз 1-го запястно-пястного сустава;

• M19 – другие остеоартрозы (остеоартрит).

Учитывая современные представления о патогенезе заболевания, целесообразно использовать термин «остеоартрит».

Методы диагностики

Диагноз ОА устанавливается на основании тщательного сбора жалоб, анамнеза и классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). При подозрении на ОА необходимо обращать внимание на особенности поражения суставов, характерные для этого заболевания (табл. 1).

Клиническая диагностика

Лабораторные диагностические исследования. Специфичных для ОА лабораторных тестов в настоящее время нет. Всем пациентам рекомендуется выполнение общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови с определением уровня креатинина, глюкозы, общего билирубина, трансаминаз (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза), показателей липидного обмена (общий холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды), мочевой кислоты. Эти лабораторные исследования проводятся для выявления потенциальных противопоказаний к назначению медикаментозной терапии, а также для осуществления дифференциальной диагностики.

При наличии синовита рекомендуется дополнительное исследование сыворотки крови с определением уровня СРБ, ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Также выполняется анализ синовиальной жидкости: оценка ее физико-химических свойств, исследование цитограммы, выявление кристаллов (моноурата натрия или пирофосфата кальция), а также определение РФ и уровня СРБ [4].

Характерной особенностью синовиальной жидкости при ОА является ее невоспалительный характер, про-

Таблица 1. Клинические методы обследования
Table 1. Clinical examination methods

1. Изучение жалоб и анамнеза	Оценка боли (*наличие боли в течение большинства дней предыдущего месяца*) Оценка скованности в суставе/суставах – ≤ 30 мин Выявление нарушений сна, вызванных болью
2. Стандартное клиническое обследование	Осмотр пациента в положении лежа и стоя Оценка болезненности при пальпации, крепитации при активных движениях, ограничений движений (рекомендовано изучать объем и качество активных и пассивных движений), наличия выпота и деформации сустава (сгибательные контрактуры, укорочение конечности, плоскостопие, варусная или вальгусная деформации и др.) Оценка боли по ВАШ в самом болезненном суставе (шкала 100 мм, где 0 – отсутствие боли, а 100 – максимально выраженная боль). Оценка боли проводится в наиболее пораженном суставе Функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава WOMAC применяется для изучения боли, скованности и функции коленного и/или тазобедренного сустава и может использоваться для определения эффективности терапии [2, 3]*

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала. * – индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index) обычно используется в клинических исследованиях. В клинической практике при необходимости он может применяться в качестве дополнительного метода.

являющийся стерильностью, прозрачностью или незначительной мутностью, вязкой консистенцией и концентрацией лейкоцитов <2000 клеток/мм^3. Более высокие показатели наблюдаются при воспалительных заболеваниях суставов. Цитоз >100 000 клеток/мм^3 позволяет заподозрить инфекционный артрит. При ОА также отмечаются отсутствие или крайне низкое содержание РФ и нормальный уровень СРБ.

Инструментальные диагностические исследования. Рентгенологическое исследование – наиболее распространенный и изученный метод диагностики ОА, который позволяет выявить сужение суставной щели, наличие остеофитов, субхондральный склероз. Одним из самых важных рентгенологических симптомов, позволяющих косвенно судить о состоянии суставного хряща, является ширина суставной щели.

В соответствии с международными рекомендациями ВОЗ и Европейского альянса ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) измерение ширины суставной щели должно проводиться в наиболее суженном ее участке. Нормативные показатели ширины суставной щели у взрослых пациентов, согласно методике Шинца–Фридлера, варьируются в зависимости от вида сустава: для плечевого сустава они составляют 2,0–4,0 мм, для пястно-фаланговых (ПЯФС) и межфаланговых (МФС) суставов – 1,5 мм, для тазобедренного – 4,0–5,0 мм, для коленного – 6,0–8,0 мм, а для плюснефаланговых – 2,0–2,5 мм [5].

В зависимости от степени выраженности сужения суставной щели, субхондрального остеосклероза и размеров краевых костных разрастаний определяется стадия ОА по классификации Kellgren–Lawrence.

ОА коленных суставов

Клиническая картина

Для ОА коленного сустава характерны: боль при ходьбе, нарастание ее к концу дня и уменьшение после отдыха, «стартовая» боль, непродолжительная утренняя скованность, ограничение функции сустава. Ночная боль встречается при более выраженных стадиях ОА [4]. Симптомы ОА в начале заболевания чаще возникают эпизодически, но при прогрессировании болезни становятся более продолжительными, иногда постоянными. Нередко при ОА коленного сустава отмечаются слабость и атрофия четырехглавой мышцы бедра, болезненность при пальпации в проекции суставной щели и/или периартикулярных областей (чаще всего в области гусиной лапки). У 30–50% больных развиваются деформация коленного сустава с отклонением его кнаружи (*genu varum*), нестабильность сустава.

На ранних стадиях ОА чаще наблюдаются боль в коленных суставах, усиливающаяся при нагрузке, при приседании на корточки, при спуске/подъеме по лестнице и непродолжительная «стартовая» скованность.

Диагностика

При диагностике ОА коленных суставов необходимо руководствоваться классификационными критериями ACR (табл. 2). Диагноз ОА коленных суставов можно установить на основании клинической картины, а также комбинации клинических и рентгенологических критериев.

Таблица 2. Классификационные критерии ОА коленных суставов (ACR) [6]
Table 2. Classification criteria for knee osteoarthritis (American College of Rheumatology, ACR) [6]

Клинические критерии	Комбинация клинических и рентгенологических критериев	Комбинация клинических, лабораторных и рентгенологических критериев
	Коленные суставы	
Боль в коленном суставе (*большинство дней предыдущего месяца*)	Боль в коленном суставе (*большинство дней предыдущего месяца*)	Боль в коленном суставе (*большинство дней предыдущего месяца*)
*и ≥3 из 6 критериев**	+	*и ≥5 из 9 критериев**
1. Возраст >50 лет	Остеофиты на рентгенограмме	1. Возраст >50 лет
2. Утренняя скованность (<30 мин)	*и ≥1 из 3 критериев*	2. Утренняя скованность (<30 мин)
3. Крепитация	1. Возраст >50 лет	3. Крепитация
4. Боль при пальпации	2. Утренняя скованность (<30 мин)	4. Боль при пальпации
5. Костные разрастания	3. Крепитация	5. Костные разрастания
6. Отсутствие гипертермии		6. Отсутствие гипертермии
		7. СОЭ <40 мм/ч по Вестегрену
		8. РФ <1:40
		9. Синовиальная жидкость, характерная для ОА
Чувствительность – **95**%	Чувствительность – **91**%	Чувствительность – **92**%
Специфичность – **69**%	Специфичность – **86**%	Специфичность – **75**%

*При наличии 4 дополнительных критериев из 6 чувствительность составляет 84%, а специфичность – 89%.

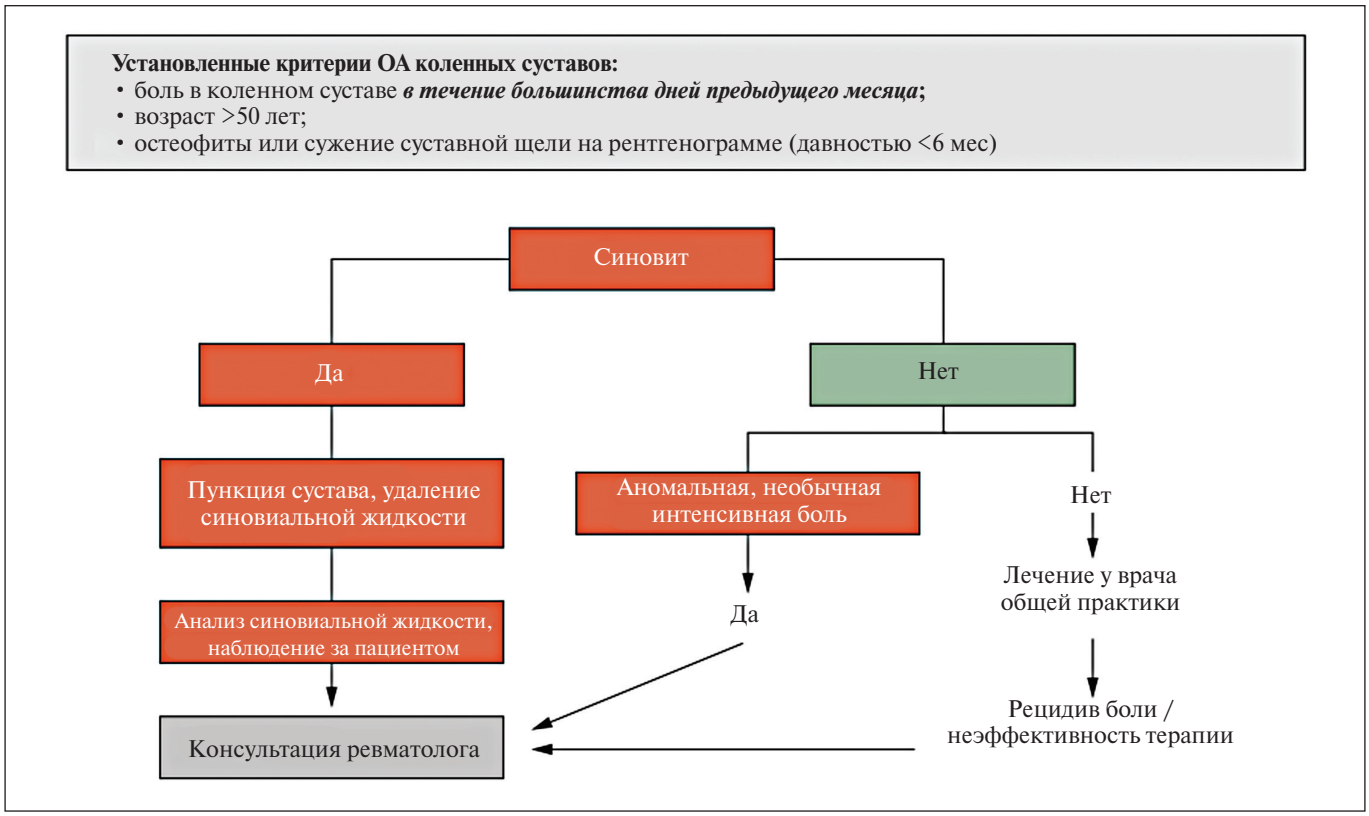


Рис. 1. *Показания («красные флаги») для консультации ревматолога при поражении коленного сустава [7]*
Fig. 1. *Indications ("red flags") for rheumatologist consultation in knee joint involvement [7]*

Визуализационная диагностика

Из методов визуализации при ОА коленных суставов используется рентгенологическое исследование. Обзорная рентгенография коленных суставов в прямой проекции (с захватом обоих коленных суставов, в положении стоя с полусогнутыми коленными суставами) и дополнительно в боковой – «золотой стандарт» диагностики ОА коленных суставов.

Классическими рентгенологическими признаками считаются сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный склероз кости и субхондральные кисты. При наличии указанных признаков дальнейшего инструментального обследования (магнитно-резонансная томография, УЗИ, компьютерная томография) для диагностики ОА не требуется. Целесообразно 1 раз в 1–2 года проводить рентгенографию коленных суставов для оценки эффективности терапии, исключения «быстропрогрессирующей» формы заболевания.

Следует подчеркнуть, что у пациентов >40 лет с болью в коленном суставе, возникающей при нагрузке, непродолжительной утренней скованностью, функциональными нарушениями и одним или несколькими типичными признаками ОА, выявляемыми при осмотре (крепитация, ограничение движений, костные разрастания), диагноз может быть установлен без рентгенологического исследования.

Алгоритм ведения пациента с ОА коленных суставов в реальной клинической практике

Согласно представленному алгоритму (рис. 1), пациента с болью в коленном суставе при наличии «красных флагов» необходимо направить на консультацию к ревматологу, при их отсутствии лечение может осуществлять врач общей практики/терапевт в соответствии с клиническими рекомендациями.

ОА тазобедренных суставов

Клиническая картина

Для ОА тазобедренных суставов также характерно возникновение боли при ходьбе, которая чаще всего локализуется в паховой области, может иррадиировать в ягодицу, по переднебоковой поверхности бедра, в колено или голень, нарастает к концу дня и уменьшается после отдыха, отмечаются также непродолжительная утренняя скованность, ограничение функции сустава [8]. В начале заболевания боль может локализоваться не в области пораженного сустава, а в коленном суставе, по наружной поверхности бедра, в ягодице, поясничной области, что затрудняет диагностику. В этих случаях можно выявить ограничение движений в суставе, боль при внутренней ротации конечности в согнутом положении, болезненность при пальпации паховой области латеральнее места пульсации бедренной артерии. При длительном течении заболевания развивается атрофия мышц бедра и ягодичных мышц. Конечность принимает вынужденное положение – небольшое сгибание в тазобедренном суставе с нарушением ротации и отведения, возникают компенсаторный поясничный лордоз, наклон таза в сторону пораженного сустава и сколиоз. Все это может приводить к появлению боли в спине. Поражение тазобедренных суставов сопровождается изменением походки – вначале отмечается

прихрамывание, затем – укорочение конечности и хромота. При двустороннем поражении суставов формируется «утиная походка».

Для исключения отраженной боли при ОА тазобедренных суставов у всех пациентов с болью в коленных суставах необходимо обязательно определять внутреннюю ротацию в тазобедренных суставах [9].

Диагностика

При диагностике ОА тазобедренных суставов следует руководствоваться классификационными критериями ACR, включающими комбинацию клинических и рентгенологических признаков (табл. 3).

Таблица 3. Классификационные критерии ОА тазобедренных суставов (ACR) [6]
Table 3. Classification criteria for hip osteoarthritis (ACR) [6]

Клинические критерии	Комбинация клинических, лабораторных и рентгенологических критериев
Тазобедренные суставы	
Боль в тазобедренном суставе (*большинство дней предыдущего месяца*)	Боль в тазобедренном суставе (*большинство дней предыдущего месяца*)
+	*и ≥2 из 3 критериев*
1. Внутренняя ротация <15°	1. СОЭ <20 мм/ч по Вестергрену
2. СОЭ ≤45 мм/ч по Вестергрену (или сгибание в тазобедренном суставе ≤115°)	2. Остеофиты в области бедренной головки и/или вертлужной впадины
или	3. Сужение суставной щели
Внутренняя ротация ≥15° Утренняя скованность ≥60 мин Возраст >50 лет Боль при внутренней ротации бедра	
Чувствительность – **86%**	Чувствительность – **89%**
Специфичность – **75%**	Специфичность – **91%**

Визуализационная диагностика

При подозрении на ОА тазобедренных суставов всем пациентам необходимо проводить обзорную рентгенографию таза с внутренней ротацией стоп под углом 20° с захватом обоих тазобедренных суставов и проксимальных отделов бедренных костей. Прицельная рентгенография тазобедренных суставов в положении стоя или лежа используется только как дополнительный метод для уточнения диагноза или перед планируемым хирургическим вмешательством на данном суставе [10]. Необходимо 1 раз в 1–2 года проводить обзорную рентгенографию таза для оценки эффективности терапии, а также для исключения «быстропрогрессирующей» формы заболевания.

Алгоритм ведения пациента с ОА тазобедренных суставов в реальной клинической практике

Исходя из представленного алгоритма (рис. 2), пациента с болью в тазобедренном суставе в случае наличия «красных

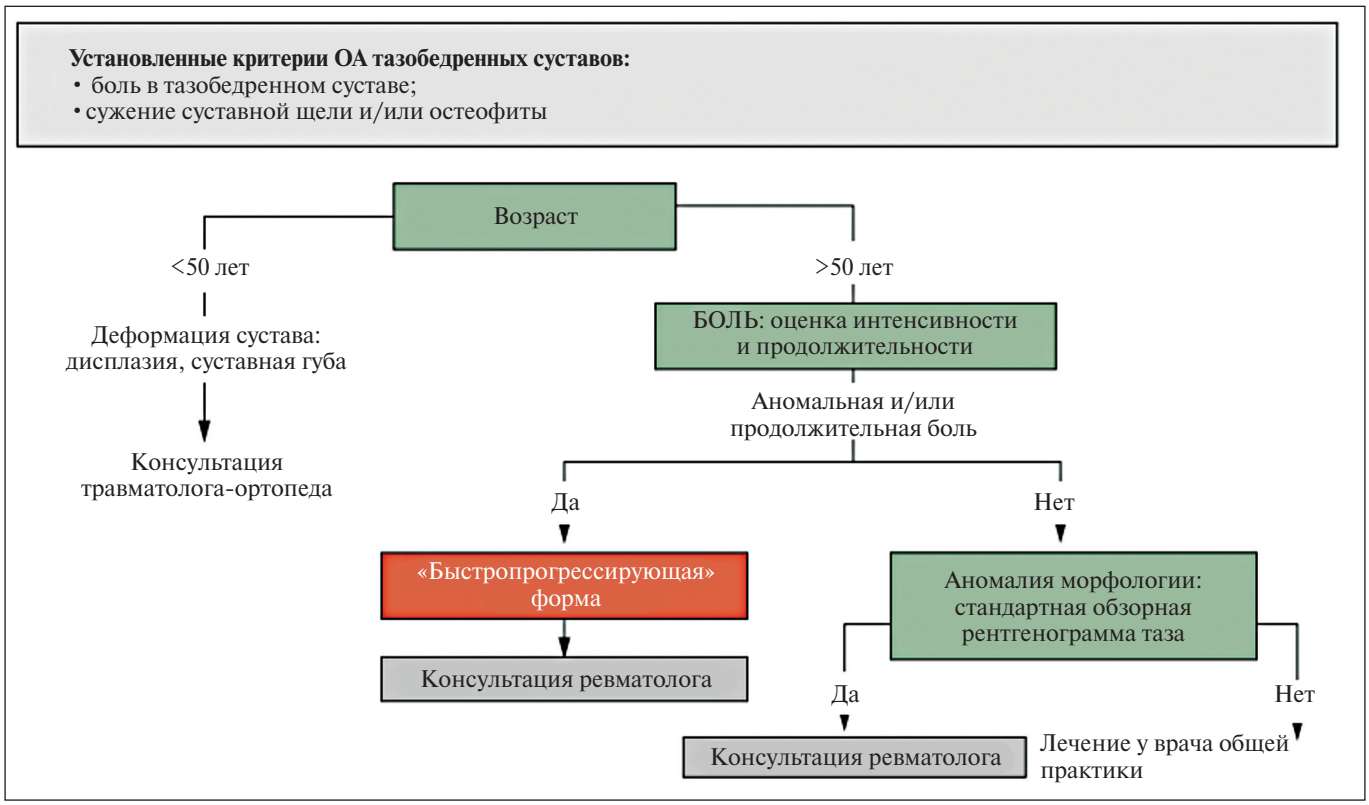


Рис. 2. *Показания («красные флаги») для консультации ревматолога при поражении тазобедренного сустава [7]*
Fig. 2. *Indications ("red flags") for rheumatologist consultation in hip joint involvement [7]*

Таблица 4. Классификационные критерии ОА суставов кистей (ACR) [9]
Table 4. Classification criteria for hand osteoarthritis (ACR) [9]

Клинические критерии
1. Боль (*большинство дней предыдущего месяца*) или скованность
2. Костные разрастания в ≥2 суставах из 10 оцениваемых*
3. <3 припухших ПЯФС
4а. Костные разрастания в ≥2 ДМФС *или* 4б. Деформация ≥1 сустава из 10 оцениваемых*
Чувствительность – **92%**
Специфичность – **98%**

*2-й и 3-й ДМФС; 2-й и 3-й ПМФС; 1-й ЗПС обеих кистей.

флагов» необходимо направить на консультацию к ревматологу, при их отсутствии лечение может осуществлять врач общей практики/терапевт в соответствии с клиническими рекомендациями.

ОА суставов кистей

Клиническая картина

Типичные симптомы ОА суставов кистей – появление боли, незначительная утренняя скованность (<30 мин) или тугоподвижность в одном или нескольких суставах в любое время суток. Симптомы обычно имеют интермиттирующее течение. Наиболее часто поражаются дистальные межфаланговые суставы (ДМФС), проксимальные межфаланговые суставы (ПМФС) и запястно-пястный сустав (ЗПС) I пальца [8].

Диагностика

Для диагностики ОА суставов кистей необходимо руководствоваться классификационными критериями ACR (табл. 4). Диагноз ОА суставов кистей можно установить, основываясь только на клинических проявлениях заболевания.

Визуализационная диагностика

Рентгенографию суставов обеих кистей в прямой проекции рекомендуется выполнять на одной рентгенограмме. Типичные признаки – сужение суставной щели, наличие остеофитов, субхондральный склероз и субхондральные кисты. Для ОА этой локализации нехарактерно поражение лучезапястных суставов, подвывихи в ПЯФС [11, 12]. У части пациентов с ОА суставов кистей встречается эрозивная форма: в МФС определяются деформации по типу «крыла чайки» или «зубьев пилы». Этот фенотип ОА характеризуется частым вовлечением в патологический процесс МФС кистей [13].

Алгоритм ведения пациента с ОА суставов кистей в реальной клинической практике

Согласно представленному алгоритму (рис. 3), пациента с болью в кисти/суставах кистей при наличии «красных флагов» необходимо направить на консультацию к ревматологу,

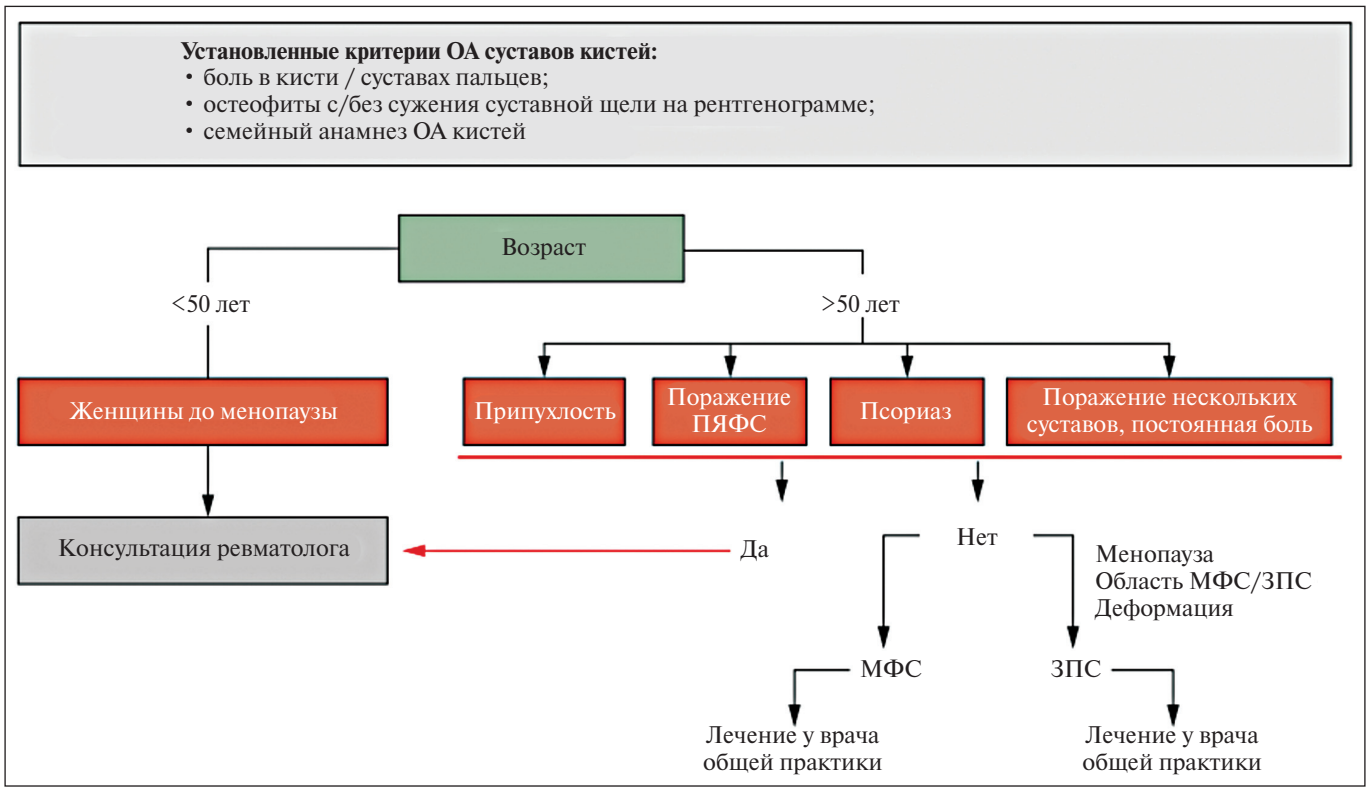


Рис. 3. *Показания («красные флаги») для консультации ревматолога при поражении суставов кисти [7]*
Fig. 3. *Indications ("red flags") for rheumatologist consultation in hand joint involvement [7]*

при их отсутствии лечение может осуществлять врач общей практики/терапевт в соответствии с клиническими рекомендациями.

Правила оформления диагноза

• Диагноз ОА устанавливается на основании классификационных критериев ACR.

• Необходимо указывать локализацию процесса: коленные, тазобедренные суставы, суставы кистей, иные суставы. Если речь идет о поражении ≥3 групп суставов, следует использовать термин «генерализованный остеоартрит».

• При формулировании диагноза необходимо указывать рентгенологическую стадию по классификации Kellgren–Lawrence. Хотя тяжесть рентгенологических изменений не всегда коррелирует с выраженностью боли и функциональными нарушениями, рентгенологическая картина может быть информативной для проведения дифференциальной диагностики, оценки эффективности терапии, выявления осложнений (например, развития остеонекроза) и определения показаний для эндопротезирования крупных суставов.

• Следует вносить в диагноз осложнения ОА и сопутствующую патологию околосуставных мягких тканей (например, синовит, энтезит), наличие деформации и др.

Примеры формулирования диагноза

• M15.0 Остеоартрит генерализованный: с вовлечением суставов позвоночника, узелковая форма (узлы Гебердена, Бушара), двусторонний остеоартрит тазобедренных суставов II стадии, двусторонний остеоартрит коленных суставов III стадии справа и II стадии слева. Синовит правого коленного сустава. Варусная деформация коленных суставов. Поперечное плоскостопие.

• M17.0 Остеоартрит коленных суставов III стадии, синовит правого коленного сустава. Варусная деформация коленных суставов. Поперечное плоскостопие.

Лечение ОА

Основные методы

1. ОА – потенциально тяжелое гетерогенное заболевание с разнообразными фенотипами (метаболический, воспалительный, «остеопоротический», смешанный и др.), обычно требующее мультидисциплинарного терапевтического подхода [14, 15].

2. Лечение должно быть оптимальным и основываться на совместном принятии решения врачом и пациентом.

3. Оптимальная терапия ОА базируется на комбинации нефармакологических, медикаментозных и хирургических методов.

4. Лечение пациентов с ОА должно быть персонифицированным (согласно общему клиническому статусу и наличию сопутствующих заболеваний), учитывающим индивидуальные потребности пациента.

Нефармакологические методы

Образовательные программы. Всех пациентов с ОА любых локализаций следует обучать принципам управления заболеванием, которые должны применяться сразу после установления диагноза и сопровождать лечение на всем его протяжении. Обучение проводится с учетом индивидуальных особенностей пациента и включает информацию о самом заболевании, рекомендации по изменению образа жизни, снижению массы тела и необходимости выполнения физических упражнений. Основной целью программ обучения является повышение эффективности терапии путем активного вовлечения пациента в лечебный процесс. Данные программы оказывают положительное влияние на симптомы заболевания, способствуя в том числе уменьшению боли, улучшению функции суставов и позвоночника, повышению качества жизни, приверженности лечению и др.

Снижение массы тела. Пациентам с ОА при наличии избыточной массы тела или ожирения необходимо снижение веса. Коррекция массы тела должна обязательно входить в комплексную программу лечения ОА, так как снижение веса, особенно в сочетании с лечебной физкультурой (ЛФК), приводит к уменьшению боли, улучшению функционального состояния коленных и тазобедренных суставов, позитивно влияет на структурные изменения в хрящевой ткани.

Пациентам с избыточной массой тела (при индексе массы тела, ИМТ >25 кг/м^2) рекомендуется ее уменьшение минимум на 5–7,5% от исходной. Программа по снижению массы тела должна быть разработана с учетом особенностей конкретного пациента. Четкие цели и пути их достижения должны опираться на социальную поддержку, индивидуальные особенности питания, контроль размеров порций, ограничение потребления жиров и сахара, регулирование времени приема пищи и работу с поведенческими триггерами, такими как стресс или плохой сон. В целом речь идет не о жестких диетических ограничениях, которые трудно реализовать на долгосрочной основе, а о постепенном формировании стиля питания, отвечающего актуальным терапевтическим целям. Резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.

Ортопедическая коррекция. Ортезы способствуют уменьшению боли, повышению функциональной активности (увеличению длины шага, скорости ходьбы) и улучшению качества жизни пациентов с ОА коленных суставов. При поражении медиального отдела коленного сустава, наличии варусной деформации могут применяться ортезы, разгружающие медиальные отделы сустава, а при вальгусной деформации – ортезы, разгружающие латеральные отделы сустава. Ношение индивидуальных супинаторов с приподнятым на 5–10° латеральным или медиальным краем (в зависимости от оси нижней конечности) обеспечивает хорошую амортизацию, поддержку свода стопы, способствует улучшению биомеханики движения и снижению болевых ощущений в суставах нижних конечностей.

Для разгрузки коленных и/или тазобедренных суставов при продвинутых стадиях ОА рекомендуется хождение с тростью (в руке, противоположной пораженной нижней конечности).

Для уменьшения боли в ЗПС I пальца при ОА показано длительное ношение ортезов. Длинные жесткие ортезы применяются для снижения интенсивности боли, в то время как короткие жесткие – для повышения функциональной активности пораженного сустава.

ЛФК. Большую роль в терапии играет двигательная реабилитация, которая показана всем пациентам с ОА как наиболее эффективный способ лечения. Различные виды упражнений – для укрепления мышц, улучшения гибкости и мобильности, на растяжку, с сопротивлением, нейромышечные и аэробные – позволяют уменьшить интенсивность боли, улучшить функцию и качество жизни пациентов с различными

стадиями ОА любой локализации. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода ЛФК или комплекса упражнений. Основное значение имеет регулярность занятий на протяжении минимум 8 нед, при этом объем тренировок постоянно увеличивается. Не следует выполнять упражнения, преодолевая боль, необходимо избегать статических нагрузок и проводить занятия лежа, сидя или в бассейне. Способ выполнения упражнений (например, индивидуальные или групповые занятия, контролируемые или неконтролируемые, очные или с использованием цифровых технологий, на суше или в воде) и выбор физической активности должны основываться на индивидуальных особенностях и предпочтениях пациента, а также на доступности услуг. Противопоказания и меры предосторожности определяются наличием осложнений ОА и сопутствующих заболеваний. Для повышения качества лечения целесообразна консультация специалиста по физической реабилитации / инструктора-методиста ЛФК.

Физиотерапия. Всем пациентам с ОА при отсутствии противопоказаний рекомендовано использование физиотерапевтических методов. Такие процедуры назначает врач физической и реабилитационной медицины или врач-физиотерапевт. Включение физиотерапии в комплексную программу медицинской реабилитации пациентов с ОА способствует уменьшению боли в суставах, улучшению функционального статуса, двигательной активности и локомоторных показателей. Выбор конкретной физиотерапевтической методики зависит от клинической симптоматики, наличия коморбидной патологии и доступности того или иного метода, а также от потребностей пациента. Возможно назначение чрескожной электростимуляции нервов, ультразвуковой терапии, электрических полей ультравысокой частоты, синусоидальных модулированных токов (СМТ-терапия) и высокочастотных электромагнитных полей (индуктотермия), а также комбинированное применение импульсных токов, фонофореза, магнитофореза лекарственных веществ, общей и локальной магнитотерапии и др. Может быть рекомендован электрофорез лекарственных препаратов, включая электрофорез импульсными токами и диадинамическими токами.

Если после нескольких процедур физиотерапии наблюдается значительное усиление боли, использование данного метода рекомендуется прекратить [16, 17].

Медикаментозная терапия

Базисная терапия. Всем больным с первичным ОА сразу после установления диагноза рекомендовано назначение на длительный срок болезнь-модифицирующих препаратов, таких как хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат/гидрохлорид и их комбинации, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои, различные инъекционные препараты комплексного состава – биоактивный концентрат из мелких морских рыб, гликозамингликан-пептидный комплекс и др. Ранее лекарственные средства, входящие в эту группу, называли симптоматическими средствами замедленного действия в терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), или «хондропротекторами», которые по международной классификации лекарственных средств АТХ входят в группу М01 – «Противовоспалительные и противоревматические препараты» и в группу М09 – «Другие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы». В настоящее время их относят к болезнь-модифицирующим препаратам при ОА (Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs, DMOADs) [17].

DMOADs являются основой медикаментозной терапии и их следует назначать всем пациентам с диагнозом первичного ОА любой локализации. Сегодня имеется научно обоснованная доказательная база, включающая серии метаанализов и систематических обзоров и подтверждающая хороший терапевтический потенциал таких средств. DMOADs обладают не только обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но и улучшают функциональное состояние суставов, а также замедляют прогрессирование заболевания [18], причем чем дольше пациент использует эти препараты, тем ниже риск прогрессирования ОА. Важное преимущество DMOADs заключается в возможности на фоне их приема снижения дозы или полной отмены нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что сопровождается уменьшением частоты нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением этого класса лекарственных средств. После прекращения лечения DMOADs в течение 2–4 мес наблюдается эффект последействия.

В начале терапии для повышения биодоступности и достижения более быстрого анальгетического эффекта препараты из группы DMOADs могут назначаться парентерально в виде внутримышечных (в/м) инъекций. По данным многочисленных исследований, значимый анальгетический эффект при в/м введении наступает через 20 дней, при приеме пероральных средств – в среднем на 4–12-й неделе. В последние годы накапливается все больше информации о благоприятных плейотропных эффектах DMOADs, обусловливающих возможность их применения не только при ОА, но и при других сопутствующих состояниях.

Сопоставимыми с DMOADs «хондропротективными» и противовоспалительными свойствами обладает многокомпонентный лекарственный препарат Цель® Т. Его действие заключается в подавлении воспалительных реакций за счет ингибирования метаболических путей циклооксигеназы и липооксигеназы со снижением выработки простагландина E_2 и лейкотриена B_4 [19–22], в стимуляции хондрогенеза за счет ингибирования матриксной металлопротеиназы 13 (увеличение синтеза коллагена II типа), подавления активности аггреканазы (увеличение синтеза аггрекана) и стимуляции выработки трансформирующего фактора роста β (пролиферация и созревание клеток хряща) [23–27], а также в предотвращении васкуляризации хрящевой ткани за счет подавления активности сосудистого эндотелиального фактора роста [21–30].

Топические формы НПВП. Локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической эффективностью при ОА коленных суставов и суставов кистей [31], в то же время при ОА тазобедренных суставов их использование нецелесообразно. Данные средства следует применять не менее 2 нед и не менее 3–4 раз в сутки.

При слабой боли (<40 мм по ВАШ) локальные НПВП могут использоваться в качестве самостоятельной терапии. При более интенсивной боли (>40 мм по ВАШ) для достижения лучшего эффекта целесообразно назначение топических НПВП в сочетании с таблетированными формами, что позволяет повысить эффективность и снизить потенциальные риски терапии системными НПВП [32].

НПВП для местного использования благодаря низкой системной абсорбции (<10% концентрации, достигнутой

после приема препарата внутрь) [33] обладают хорошим профилем безопасности, что позволяет назначать их пациентам с выраженной мультиморбидностью. Частота системных НЯ при местном применении НПВП крайне мала и сопоставима с таковой плацебо [34]. Подавляющее большинство НЯ представлено локальными реакциями со стороны кожных покровов: покраснением, сыпью и/или зудом [35, 36], которые быстро купируются после отмены препарата.

Также для местного использования подходят препараты Траумель®С и Цель®Т. Препарат Траумель®С в виде мази продемонстрировал противовоспалительный и обезболивающий эффект в контролируемых исследованиях [37–41].

Препарат Цель®Т в виде мази оказывает «хондропротективное» действие, уменьшает боль и воспаление. В исследовании C. Sanchez и соавт. [42] была отмечена его способность подавлять синтез медиаторов воспаления и вызывать активацию хондрогенеза.

Парацетамол. При ОА парацетамол может использоваться короткими курсами при слабой боли в суставах или при наличии противопоказаний к применению НПВП в дозе <3 г/сут. Результаты последних метаанализов свидетельствуют о невысокой эффективности препарата при ОА различных локализаций [43, 44].

НПВП. Пациентам с ОА при умеренной или выраженной боли рекомендовано назначение различных системных НПВП: производных уксусной кислоты и родственных соединений (диклофенак, ацеклофенак, этодолак, кеторолак и др.), оксикамов (мелоксикам, теноксикам, лорноксикам и др.), производных пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, флурбипрофен, декскетопрофен и др.), коксибов (целекокиб, эторикоксиб и др.), нимесулида и др. с учетом коморбидности [45–51].

Данная группа лекарственных препаратов занимает центральное место в фармакотерапии боли при ОА любой локализации, обладая хорошим анальгетическим потенциалом [50]. Вместе с тем в рутинной клинической практике применение НПВП сопряжено с рядом сложностей, обусловленных, в частности, нередким отсутствием мониторинга НЯ и учета сопутствующих состояний, неоправданно длительными курсами лечения, одновременным назначением пациенту нескольких препаратов этой группы, что приводит к значимому увеличению риска осложнений без увеличения эффективности. При лечении пациентов с ОА целесообразно ограничивать не только дозу, но и продолжительность приема НПВП. В 2025 г. был опубликован консенсус по рациональному использованию НПВП с алгоритмом и схемами их назначения (рис. 4, табл. 5) [52].

Дли уменьшения потребности в НПВП показано их сочетанное применение с препаратом Траумель®С. В ряде исследований подтверждено, что такая комбинация приводит к снижению длительности приема и дозы НПВП [53].

Кроме того, Траумель®С может успешно назначаться при наличии противопоказаний к применению НПВП. Эффективность и безопасность данного препарата были изучены в ряде клинических исследований, в которых показано более быстрое уменьшение выраженности симптомов ОА по сравнению с плацебо [54], а также сопоставимая эффективность с НПВП при лучшем профиле безопасности [55].

Внутрисуставное (в/с) введение глюкокортикоидов (ГК). В большинстве руководств рекомендовано в/с введение ГК при наличии синовита и отсутствии ответа на предшествующую терапию у пациентов с ОА коленных суставов [46, 48, 49]. При ОА суставов кистей или тазобедренных суставов локальное применение ГК рекомендовано условно [56, 57]. Существующие разногласия связаны с тем, что имеется ограниченное число публикаций, посвященных эффективности и безопасности в/с введений ГК при этих локализациях ОА [58].

ГК обладают бо́льшей эффективностью по сравнению с плацебо, однако их действие в основном кратковременно (1–2 нед после инъекции) [59].

В настоящее время доступны следующие одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration) ГК для в/с применения: метилпреднизолона ацетат – 20–80 мг, триамцинолона ацетонид – 10–40 мг, триамцинолона гексацетонид – 10–20 мг (H02AB08, фармако-терапевтическая группа Государственного реестра лекарственных средств, ГРЛС: кортикостероиды системного действия; глюкокортикоиды), бетаметазона натрия фосфат/ацетат – 0,25–2 мл (H02AB01, фармако-терапевтическая группа ГРЛС: кортикостероиды системного действия; глюкокортикоиды) и гидрокортизона ацетат – 10–25 мг (H02AB09, фармако-терапевтическая группа ГРЛС: глюкокортикоиды для системного применения. глюкокортикоиды, гидрокортизон).

Не рекомендуется выполнять более 2–3 инъекций в год в один и тот же сустав в связи с риском развития остеонекроза [60] и уменьшения объема хрящевой ткани [61, 62] В/с инъекции следует проводить под визуальным контролем (УЗИ), что повышает терапевтическую эффективность и снижает риск развития НЯ.

В/с введение гиалуроновой кислоты. В/с применение производных гиалуроната натрия показано при неэффективности ранее использованных методов лечения и отсутствии выпота («сухой» сустав). Целесообразно введение этих лекарственных препаратов также под ультразвуковой навигацией.

Препараты гиалуроната натрия при ОА коленных или тазобедренных суставов способствуют уменьшению боли, улучшению функции сустава и качества жизни пациентов [63–65]. При ОА суставов кистей (в том числе ЗПС I пальца) недостаточно данных, подтверждающих эффективность этих средств [66–69].

Максимальный клинический эффект препаратов гиалуроновой кислоты достигается в среднем через 8 нед после инъекции, а к 6-му месяцу наблюдается постепенное снижение терапевтического действия [64]. Высокий ИМТ, продвинутая рентгенологическая стадия, неправильная методика выполнения в/с инъекций, введение препарата не по показаниям (не в «сухой» сустав) [64, 70] снижают эффективность данной терапии.

Трамадол. Условно рекомендуется использовать трамадол короткими курсами при ОА для контроля сильной боли, резистентной к предшествующей консервативной терапии, или при наличии противопоказаний к ее проведению [71]. Существуют также опасения относительно применения трамадола при ОА из-за повышенного уровня смертности, венозной тромбоэмболии и переломов бедра по сравнению с таковыми при использовании НПВП [72].

Дулоксетин. Условно он рекомендуется для контроля хронической боли при ОА в случаях неэффективности предшествующей консервативной терапии и наличия признаков

Рис. 4. *Схема назначения НПВП [52]. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ССС – сердечно-сосудистая система; нНПВП – неселективные нестероидные противовоспалительные препараты; ИПН – ингибиторы протонного насоса*

Fig. 4. *NSAID prescription scheme [52]. ЖКТ – gastrointestinal tract; ССС – cardiovascular system; нНПВП – non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs; ИПН – proton pump inhibitors*

центральной сенситизации, невропатической боли и/или депрессии [73]. При терапии дулоксетином могут развиваться НЯ, такие как тошнота, запор, гипергидроз, кашель, миалгии, артралгии, тахикардия, сухость во рту и др. Это обусловливает необходимость тщательного мониторинга после назначения препарата и осторожного увеличения дозы, начиная с минимальной – 30 мг/сут [74].

Для своевременной коррекции нарушения эмоционального статуса у пациентов с ОА рекомендовано применять препарат Ньюрексан®. Показано, что он значительно снижает реакцию мозга на негативные эмоциональные стимулы в миндалевидном теле – отделе мозга, играющем ключевую роль в реализации стресса, уменьшает активность передней поясной коры – отдела мозга, связанного с нейросетью стресса, и в то же время повышает эффективность функциональных связей между миндалевидным телом и префронтальной корой головного мозга в состоянии покоя, что позволяет высказать предположение о его роли в улучшении регуляции эмоций и снижении уровня тревожности [75]. Клиническая эффективность препарата подтверждается научными исследованиями и более чем 15-летним опытом применения.

В/с введение обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). Данная терапия условно не рекомендуется при ОА [46, 48, 49]. Нестандартизированные методы приготовления ОТП

Таблица 5. Алгоритм назначения НПВП [52]
Table 5. Algorithm for prescribing NSAIDs [52]

Риск осложнений со стороны ЖКТ	Риск осложнений[1] со стороны ССС		
	низкий (SCORE), умеренный (SCORE2)	умеренный и высокий (SCORE), высокий (SCORE2/SCORE2-OP)	очень высокий (SCORE, SCORE2, SCORE2-OP), АССЗ, СД с поражением органов-мишеней, ХБП >III стадии
Низкий	Любые НПВП	Целекоксиб, напроксен, низкие дозы ибупрофена (≤1200 мг/сут), ацеклофенак, лорноксикам, теноксикам	По возможности избегать назначения любых НПВП[4]
Умеренный	Целекоксиб, эторикоксиб, нНПВП (предпочтительнее ацеклофенак, мелоксикам, нимесулид) + ИПН	Целекоксиб[2], напроксен + ИПН, ацеклофенак + ИПН	
Высокий	Целекоксиб + ИПН, эторикоксиб + ИПН, ацеклофенак + ИПН	Целекоксиб[2] + ИПН[3]	

Примечание. SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) – шкала для оценки 10-летнего риска развития кардиоваскулярных осложнений; АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ТИА – транзиторная ишемическая атака; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. [1]*Оценка кардиоваскулярного риска*. По SCORE: очень высокий – ≥10%, высокий – от ≥5 до <10%, умеренный – от ≥1 до <5%, низкий – <1%. По SCORE2 и SCORE2-OP: для лиц <50 лет очень высокий – ≥7,5%; высокий – от 2,5 до <7,5%, умеренный – <2,5%; для лиц 50–69 лет – очень высокий – ≥10%, высокий – от 5 до <10%, умеренный – <5%; для лиц ≥70 лет – очень высокий – ≥15%, высокий – от 7,5 до <15%, умеренный – <7,5% (калькуляторы: https://medicalc.pro/score, https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/score2-scale). Независимо от расчета SCORE, SCORE2 и SCORE2-OP, очень высокий риск в случае диагностированного АССЗ (ИМ, ОКС, коронарная реваскуляризация и другие процедуры реваскуляризации, инсульт, ТИА, аневризма аорты и заболевания периферических артерий, выявление атеросклеротической бляшки инструментальными методами), СД с поражением органов-мишеней, ХБП >III стадии. *Оценка ЖКТ-риска*. Высокий – язвенный анамнез, ЖКТ-кровотечение в анамнезе, прием антитромботических средств; умеренный – возраст ≥65 лет без других факторов риска, прием ГК, СИОЗС, диспепсия; низкий – нет факторов риска. [2]Рекомендуемая доза при длительном применении целекоксиба – 200 мг/сут. [3]Пациентам с сочетанием высокого ЖКТ- и ССС-риска НПВП нужно назначать максимально осторожно, кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. Препаратом выбора следует считать целекоксиб. [4]У пациентов с очень высоким ССС-риском назначение НПВП может обсуждаться, лишь если предполагаемая польза от применения НПВП превышает возможный вред, связанный с осложнениями со стороны ССС. НПВП у таких пациентов следует применять в минимальной эффективной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. Препарат выбора – напроксен.

наряду с вариабельностью дозирования и частоты инъекций, а также непостоянство состава затрудняют объективную оценку эффективности такого лечения [76]. Требуются дальнейшие клинические исследования для уточнения симптоматического и структурного воздействия ОТП.

Вместе с тем данный метод может быть условно рекомендован пациентам с ОА коленных и/или тазобедренных суставов, у которых не достигнут адекватный контроль боли в ходе предшествующей консервативной терапии или имеются противопоказания к ее проведению, кроме того, введение ОТП может быть использовано по инициативе пациента.

В/с введение аутологичной стромально-васкулярной фракции в полость сустава и/или аутологичных клеток красного костного мозга. Эта терапия условно не рекомендуется при ОА [46, 48, 49] из-за нестандартизированных методов приготовления, значительной гетерогенности источника клеток (аллогенные или аутологичные) и их типа, вариабельности дозирования и частоты инъекций, что затрудняет объективную оценку ее эффективности. В то же время данный метод может быть условно рекомендован пациентам с ОА коленных и/или тазобедренных суставов, у которых не достигнут адекватный контроль боли с помощью предшествующей консервативной терапии или имеются противопоказания к ее проведению, а также при желании пациента использовать такую терапию [77–85].

Хирургическое лечение

При неэффективности предшествующей терапии, прогрессировании боли, наличии деформаций, приводящих к значительному нарушению функции сустава и ухудшению качества жизни, всем пациентам с ОА рекомендована консультация травматолога-ортопеда для решения вопроса о возможности и целесообразности проведения хирургического вмешательства [47, 57, 86–90]. В настоящее время наиболее эффективными методами хирургического лечения ОА являются: корригирующие околосуставные остеотомии и частичное/тотальное эндопротезирование (артропластика) при ОА коленных и тазобедренных суставов, трапецэктомия при ОА 1-го ЗПС, артродез или артропластика при ОА МФС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костномышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013-2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11-17.
[Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17
2. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988 Dec;15(12):1833-40.
3. Bellamy N. The WOMAC Knee and Hip Osteoarthritis Indices: development, validation, globalization and influence on the development of the AUSCAN Hand Osteoarthritis Indices. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct; 23(5 Suppl 39):S148-53.
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.
5. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. Терапия. 2022;(5):119-128.
[Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Terapiya*. 2022;(5):119-128. (In Russ.)].
6. Altman R, Alarcn G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990 Nov;33(11):1601.
7. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). Терапия. 2023;9(1):7-22.
[Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Clinical guidelines (draft) on the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists (internists, general practitioners). *Terapiya*. 2023;9(1):7-22. (In Russ.)].
8. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):8-17. doi: 10.1136/ard.2007.084772. Epub 2008 Feb 4.
9. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991 May;34(5):505-14.
10. Смирнов АВ. Рентгенологическая диагностика изменений в тазобедренном суставе при ревматических заболеваниях. Consilium Medicum. 2003;5(8):442-446.
[Smirnov AV. X-ray diagnosis of changes in the hip joint in rheumatic diseases. *Consilium Medicum*. 2003;5(8):442-446. (In Russ.)].
11. Кудинский ДМ. Комплексная клинико-лучевая диагностика эрозивного остеоартрита кистей. Дисс. канд. мед. Наук. Москва; 2023. 109 с.
[Kudinskii DM. Comprehensive clinical and radiological diagnosis of erosive osteoarthritis of the hands. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2023. 109 p.].
12. Балабанова РМ, Смирнов АВ, Кудинский ДМ, Алексеева ЛИ. Остеоартрит суставов кисти: диагностика, патогенез, лечение. Современная ревматология. 2018;12(1):73-77.
[Balabanova RM, Smirnov AV, Kudinsky DM, Alekseeva LI. Hand osteoarthritis: diagnosis, pathogenesis, treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):73-77. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-73-77
13. Кудинский ДМ. Рентгенографическая диагностика эрозивного остеоартрита суставов кистей. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):662-667.
[Kudinskii DM. Radiographic diagnosis of erosive osteoarthritis of the joints of the hands. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019; 57(6):662-667. (In Russ.)].
14. Мазуров ВИ, Лила АМ, Алексеева ЛИ и др. Мультиморбидность при остеоартрите и плейотропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов. Современная ревматология. 2023;17(5):123-131.
[Mazurov VI, Lila AM, Alekseeva LI, et al. Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs. Resolution of the multidisciplinary International Expert Council. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):123-131. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131
15. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/778_1
16. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568417/
17. Yang W, Sun C, He SQ, et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis – a Systematic Review and Network Meta-

Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021 Jul;36(7): 2085-2093. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z. Epub 2021 Apr 12.
18. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Гайдукова ИЗ. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: Е-ното; 2021. 696 с.
[Mazurov VI, Belyaeva IB, Gaidukova IZ. Clinical rheumatology. A guide for doctors. 3rd edition. Moscow: E-noto; 2021. 696 p.].
19. Jäggi R, Würgler U, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm Res*. 2004 Apr;53(4):150-7. doi: 10.1007/s00011-003-1236-y. Epub 2004 Mar 18.
20. Birnesser H, Stolt P. The homeopathic preparation Zeel comp. N: A review of the molecular and clinical data. *Explore (NY)*. 2007 Jan-Feb;3(1):16-22. doi: 10.1016/j.explore.2006.10.002.
21. Wolff DG, Christophersen C, Brown SM, Mulcahey MK. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Phys Sportsmed*. 2021 Nov;49(4): 381-391. doi: 10.1080/00913847.2021.1886573. Epub 2021 Mar 4.
22. Gottwald R, Weiser M. Treatment of Osteoarthritis of the Knee with Zeel T. *Med Biol*. 2000;13(4):109-113.
23. Schmolz M. Transforming Growth Factor beta (TGF-β): eine neue Regelstrecke fьr antiphlogistische Therapien? *Biol Med*. 2000; 29(1):31–34.
24. Schmolz M, Heine H. Homöopathische Substanzen aus der antihomotoxischen Medizin modulieren die Synthese von TGF-β1 in menschlichen Vollblutkulturen. *Biol Med*. 2001;30(2):61–65.
25. Stancikova M, Bely M, Svik K, et al. Effects of Zeel comp. on experimental osteoarthritis in rabbit knee. *Rheumatologia*. 1999;13(3):101-108.
26. Weh L, Fröschle G. Incubation in preparations as a means of influencing cartilage mechanics: a mechanical study. *Biological Therapy*. 1990;8(4):91-93.
27. Инструкция по медицинскому применению препарата Цель®Т, раствор для внутримышечного введения гомеопатический РУ ЛП-№(000286)-(РГ-RU) от 21.06.2021, ОХЛП 09.08.2023
[Instruction for medical use of the drug Zeel®T, solution for intramuscular administration of homeopathic RU LP-№(000286)-(RG-RU) dated 06/21/2021, OHLP 08/29/2023]
28. Basini G, Santini SE, Bussolati S, Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced Akt phosphorylation. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jan:1095:371-6. doi: 10.1196/annals.1397.040.
29. Basini G, Bussolati S, Santini SE, Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced angiogenesis in a fibrin gel matrix. *Biofactors*. 2007;29(1):11-8. doi: 10.1002/biof.5520290102.
30. Birnesser H, Klein P, Weiser M. A Modern Homeopathic Medication Works as well as COX 2 Inhibitors for Treating Osteoarthritis of the Knee. *Der Allgemeinarzt*. 2003;25(4): 261-4.
31. Wang Y, Fan M, Wang H, et al. Relative safety and efficacy of topical and oral NSAIDs in the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 9;101(36):e30354. doi: 10.1097/MD.0000000000030354.
32. Лила АМ, Загородний НВ, Алексеева ЛИ и др. Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрите и неспецифической боли в спине: основные положения по эффективному и безопасному применению (междисциплинарный консенсус). Современная ревматология. 2024;18(6):114-123.
[Lila AM, Zagorodniy NV, Alekseeva LI, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and non-specific back pain: basic provisions for effective and safe use (Interdisciplinary consensus). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024; 18(6):114-123. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-6-114-123
33. Hagen M, Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin*. 2017 Sep; 33(9):1623-1634. doi: 10.1080/03007995.2017.1352497. Epub 2017 Jul 18.
34. Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
35. Figueras A, Capella D, Castel JM, et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. A report from the Spanish System of Pharmacovigilance, including an early analysis of topical and enteric-coated formulations. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;47(4):297-303. doi: 10.1007/BF00191158.
36. Barkin RL. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *Am J Ther*. 2015 Sep-Oct;22(5):388-407. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459abd.
37. Schneider C, Klein P, Stolt P, Oberbaum M. A homeopathic ointment preparation compared with 1% diclofenac gel for acute symptomatic treatment of tendinopathy. *Explore (NY)*. 2005 Nov;1(6):446-52. doi: 10.1016/j.explore.2005.08.010
38. Schneider C, Schneider B, Hanisch J, van Haselen R. The role of a homoeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study. *Complement Ther Med*. 2008 Feb;16(1):22-7. doi: 10.1016/j.ctim.2007.04.004. Epub 2007 Jul 12.
39. Böhmer D, Ambrus P. Treatment of sports injuries with Traumeel ointment: a controlled double-blind study. *Biol Ther*. 1992;10(4): 290-300.
40. Zell J, Connert WD, Mau J, Feuerstake G. Behandlung von Sprunggelenksdistorsionen: Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis eines homeopathischen SalbenprKparats. *Fortschr Med*. 1988 Feb 20;106(5):96-100.
41. Zell J, Connert WD, Mau J, Feuerstake G. Treatment of acute sprains of the ankle: a controlled double-blind trial to test the effectiveness of a homeopathic ointment. *Biol Ther*. 1989;7(1):1-6.
42. Sanchez C, Hemmer K, Krömmelbein N, et al. Reduction of Matrix Metallopeptidase 13 and Promotion of Chondrogenesis by Zeel T in Primary Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Front Pharmacol*. 2021 May 11:12: 635034. doi: 10.3389/fphar.2021.635034. eCollection 2021.
43. Leopoldino AO, MacHado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 25;2(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
44. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
45. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
46. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 May 1;30(9):e721-e729. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-01233.
47. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
48. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov; 27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
49. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568417/
50. Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту. Современная ревматология. 2020;14(2):123-130.
[Taskina EA, Kashevarova NG, Alekseeva LI. The place of nonsteroidal anti-inflammatory

drugs in the current osteoarthritis guidelines. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):123-130. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-123-130
51. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Трофимов ЕА, Жугрова ЕС. Современные стратегии эффективной фармакотерапии остеоартрита у коморбидных пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(10):26-32.
[Mazurov VI, Belyaeva IB, Trofimov EA, Zhugrova ES. Modern strategies for effective pharmacotherapy of osteoarthritis in comorbid patients. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2024;20(10):26-32. (In Russ.)].
52. Каратеев АЕ, Лила АМ, Мазуров ВИ и др. Консенсус экспертов 2024: рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2025;19(Прил 1): 1-40.
[Karateev AE, Lila AM, Mazurov VI, et al. Expert consensus 2024: rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(S1):1-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2025-1S-1-40
53. Гаркави АВ, Кавалерский ГВ, Терхин СВ, Мещеряков ВА. Купирование болевого синдрома – есть ли альтернатива НПВС? РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; (1):50–3.
[Garkavi AV, Kavalerskii GV, Terkhin SV, Meshcheryakov VA. Pain relief – is there an alternative to NSAIDs? RMZh. *Meditsinskoe obozrenie.* 2018;(1):50–3. (In Russ.)].
54. Thiel W, Borho B. Posttraumatische Kniegelenksergьsse und intraartikulдre Traumeel-N-Injektion. *Orthop Prax.* 1991;(11):721-725.
55. Schneider C, Schneider B, Hanisch J, van Haselen R. The role of a homoeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: An observational cohort study. *Complement Ther Med.* 2008 Feb;16(1):22-7. doi: 10.1016/j.ctim.2007.04.004. Epub 2007 Jul 12.
56. Nicholas E, Cheng J, Moley PJ. Nonoperative Treatment Options for Osteoarthritis in the Hip. *HSS J.* 2023 Nov;19(4):486-493. doi: 10.1177/15563316231204437. Epub 2023 Oct 16.
57. Kloppenburg M, Kroon FPB, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
58. Zhong HM, Zhao GF, Lin T, et al. Intra-Articular Steroid Injection for Patients with Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020 Feb 24: 2020:6320154. doi: 10.1155/2020/6320154. eCollection 2020.
59. Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 22; 2015(10):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
60. Stout A, Friedly J, Standaert CJ. Systemic Absorption and Side Effects of Locally Injected Glucocorticoids. *PM R.* 2019 Apr;11(4): 409-419. doi: 10.1002/pmrj.12042. Epub 2019 Mar 29.
61. Guermazi A, Neogi T, Katz JN, et al. Intra-articular Corticosteroid Injections for the Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis-related Pain: Considerations and Controversies with a Focus on Imaging-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology.* 2020 Dec; 297(3):503-512. doi: 10.1148/radiol.2020200771. Epub 2020 Oct 20.
62. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 May 16; 317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
63. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. Современная ревматология. 2019;13(2):96-104.
[Strebkova EA, Alekseeva LI. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):96-104. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-96-104
64. Лила АМ, Загородний НВ, Каратеев АЕ и др. Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезней костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность. Современная ревматология. 2023;17(4):120-137.
[Lila AM, Zagorodniy NV, Karateev AE, et al. Local injection therapy in the complex treatment of musculoskeletal disorders: principles of application, evidence base, safety. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(4):120-137. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-120-137
65. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Sep;69(9):1287-1296. doi: 10.1002/acr.23204. Epub 2017 Aug 8.
66. Monfort J, Rotes-Sala D, Segales N, et al. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: results of a 6-month single-masked randomized study. *Joint Bone Spine.* 2015 Mar;82(2): 116-21. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.08.008. Epub 2014 Oct 11.
67. Oo WM, Hunter DJ. Efficacy, Safety, and Accuracy of Intra-articular Therapies for Hand Osteoarthritis: Current Evidence. *Drugs Aging.* 2023 Jan;40(1):1-20. doi: 10.1007/s40266-022-00994-3. Epub 2023 Jan 12.
68. Thakker A, Sharma SC, Johnson N, et al. Comparison between intra-articular injections of corticosteroids, hyaluronic acid, PRP and placebo for thumb base osteoarthritis: A frequentist network meta-analysis. *J Orthop.* 2023 Oct 11:45:78-86. doi: 10.1016/j.jor.2023.09.017. eCollection 2023 Nov.
69. Papalia R, Diaz LA, Torre G, et al. Intrarticular injections of hyaluronic acid for trapezio-metacarpal osteoarthritis: a systematic review. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017 Dec 27;31(4 Suppl 2):45-53.
70. Бялик ВЕ, Еременко ИБ, Малышева АА и др. Изучение эффективности локальной инъекционной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы у больных остеоартритом коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):235-242.
[Byalik VE, Eremenko IB, Malysheva AA, et al. To study the effectiveness of local injection therapy with hyaluronic acid preparations of various molecular weights in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(2): 235-242. (In Russ.)].
71. Zeng C, Dubreuil M, Larochelle MR, et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. *JAMA.* 2019 Mar 12;321(10):969-982. doi: 10.1001/jama.2019.1347.
72. Li L, Marozoff S, Lu N, et al. Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular diseases, venous thromboembolism, and hip fractures among patients with osteoarthritis: a population-based study. *Arthritis Res Ther.* 2022 Apr 11;24(1):85. doi: 10.1186/s13075-022-02764-3.
73. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
74. Narayan SW, Naganathan V, Vizza L, et al. Efficacy and safety of antidepressants for pain in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2024 Dec;90(12): 3097-3118. doi: 10.1111/bcp.16234. Epub 2024 Sep 12.
75. Hübner R, Van Haselen R, Klein P. Effectiveness of the homeopathic preparation Neurexan® compared with that of commonly used valerian-based preparations for the treatment of nervousness/restlessness – An observational study. *ScientificWorldJournal.* 2009 Jan 18:9:17-22. doi: 10.1100/tsw.2009.9.
76. Sahi G, Du JT, Abbas A, et al. Current state of systematic reviews for platelet-rich plasma use in knee osteoarthritis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2024 Feb;110(1):103735. doi: 10.1016/j.otsr.2023.103735. Epub 2023 Oct 27.
77. D'Souza R, Her Y, Hussain N, et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on Regenerative Medicine Treatment for Chronic Pain: A Consensus Report from a Multispe-

cialty Working Group. *J Pain Res*. 2024 Sep 11:17:2951-3001. doi: 10.2147/JPR.S480559. eCollection 2024.
78. Pak J, Lee JH, Kartolo WA, et al. Cartilage Regeneration in Human with Adipose Tissue-Derived Stem Cells: Current Status in Clinical Implications. *Biomed Res Int*. 2016: 2016:4702674. doi: 10.1155/2016/4702674. Epub 2016 Jan 6.
79. Yokota N, Hattori M, Ohtsuru T, et al. Comparative Clinical Outcomes After Intra-articular Injection With Adipose-Derived Cultured Stem Cells or Noncultured Stromal Vascular Fraction for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2019 Sep;47(11): 2577-2583. doi: 10.1177/0363546519864359. Epub 2019 Aug 2.
80. Heidari N, Slevin M, Zeinolabediny Y, et al. Comparison of the Effect of MFAT and MFAT + PRP on Treatment of Hip Osteoarthritis: An Observational, Intention-to-Treat Study at One Year. *J Clin Med*. 2022 Feb 17;11(4):1056. doi: 10.3390/jcm11041056.
81. Natali S, Screpis D, Romeo M, et al. Is intra-articular injection of autologous micro-fragmented adipose tissue effective in hip osteoarthritis? A three year follow-up. *Int Orthop*. 2023 Jun;47(6):1487-1492. doi: 10.1007/s00264-022-05611-x. Epub 2022 Oct 28.
82. Centeno C, Sheinkop M, Dodson E, et al. A specific protocol of autologous bone marrow concentrate and platelet products versus exercise therapy for symptomatic knee osteoarthritis: A randomized controlled trial with 2 year follow-up. *J Transl Med*. 2018 Dec 13; 16(1):355. doi: 10.1186/s12967-018-1736-8.
83. Hernigou P, Bouthors C, Bastard C, et al. Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: what better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study. *Int Orthop*. 2021 Feb;45(2):391-399. doi: 10.1007/s00264-020-04687-7. Epub 2020 Jul 2.
84. Hernigou P, Delambre J, Quiennec S, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell injection in subchondral lesions of knee osteoarthritis: a prospective randomized study versus contralateral arthroplasty at a mean fifteen year follow-up. *Int Orthop*. 2021 Feb;45(2):365-373. doi: 10.1007/s00264-020-04571-4. Epub 2020 Apr 23.
85. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, et al. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017 Jan;45(1):82-90. doi: 10.1177/0363546516662455. Epub 2016 Sep 30.
86. Barbieri A, Vanhaecht K, Van Herck P, et al. Effects of clinical pathways in the joint replacement: a meta-analysis. *BMC Med*. 2009 Jul 1:7:32. doi: 10.1186/1741-7015-7-32.
87. Gooch K, Marshall DA, Faris PD, et al. Comparative effectiveness of alternative clinical pathways for primary hip and knee joint replacement patients: a pragmatic randomized, controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Oct;20(10):1086-94. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.017. Epub 2012 Jul 11.
88. Van Herck P, Vanhaecht K, Deneckere S, et al. Key interventions and outcomes in joint arthroplasty clinical pathways: a systematic review. *J Eval Clin Pract*. 2010 Feb;16(1):39-49. doi: 10.1111/j.1365-2753.2008.01111.x.
89. Gibson JNA, Thomson CE. Arthrodesis or total replacement arthroplasty for hallux rigidus: a randomized controlled trial. *Foot Ankle Int*. 2005 Sep;26(9):680-90. doi: 10.1177/107110070502600904.
90. Stone OD, Ray R, Thomson CE, et al. Long-Term Follow-up of Arthrodesis vs Total Joint Arthroplasty for Hallux Rigidus. *Foot Ankle Int*. 2017 Apr;38(4):375-380. doi: 10.1177/1071100716682994. Epub 2016 Dec 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.05.2025/05.07.2025/09.07.2025

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.

Мазуров В.И. https://orcid.org/0000-0002-0797-2051
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Тогизбаев Г.А. https://orcid.org/0000-0002-7842-1871
Мирахмедова Х.Т. https://orcid.org/0000-0003-1025-8825
Койлубаева Г.М. https://orcid.org/0000-0001-5433-3300
Алексеева Л.И. https://orcid.org/0000-0001-7017-0898
Таскина Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8218-3223
Набиева Д.А. https://orcid.org/0000-0002-7879-1522;
Наумов А.В. https://orcid.org/0000-0002-6253-621X
Трофимов Е.А. https://orcid.org/0000-0003-3236-4485
Божкова С.А. http://orcid.org/0000-0002-2083-2424
Зырянов С.К. https://orcid.org/0000-0002-6348-6867
Очкуренко А.А. https://orcid.org/0000-0002-1078-9725

CC BY 4.0

Оценка целесообразности использования препарата, содержащего комбинацию витаминов B_1 (тиамин), B_6 (пиридоксин) и B_{12} (цианокобаламин), в комплексной терапии боли при остеоартрите. Резолюция совета экспертов

Лила А.М.[1,2], Мазуров В.И.[3], Алексеева Л.И.[1,2], Амелин А.В.[4], Ахтямов И.Ф.[5,6], Бадтиева В.А.[7,8], Бялик Е.И.[1], Драпкина О.М.[9], Екушева Е.В.[10], Загородний Н.В.[11,12], Загребнева А.И.[3,13], Зонова Е.В.[14], Искра Д.А.[15], Каратеев А.Е.[1], Каратеев Д.Е.[16], Клименко А.А.[17], Корнилов Н.Н.[18], Лапшина С.А.[5], Лила В.А.[3], Макаров М.А.[1], Наумов А.В.[19], Оттева Э.Н.[20,21], Парфенов В.А.[7], Таскина Е.А.[1], Торгашин А.Н.[11], Трофимов Е.А.[3], Шестерня П.А.[22], Филатова Е.С.[1], Якупова С.П.[5]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [4]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [5]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; [6]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань; [7]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; [8]ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы» Филиал № 1, Москва; [9]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва; [10]Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва; [11]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва; [12]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; [13]ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; [14]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; [15]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; [16]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; [17]Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва; [18]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург; [19]ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва; [20]КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск; [21]Клинический ревматологический центр КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева», Хабаровск; [22]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

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

[3]Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; [4]Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; [5]Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; [6]Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138; [7]Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [8]Россия, 105120, Москва, ул. Земляной Вал, 53, стр. 1; [9]Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; [10]Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28; [11]Россия, 127299, Москва, ул. Приорова 10; [12]Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; [13]Россия, 123182, Москва, Пехотная ул., 3; [14]Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; [15]Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; [16]Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; [17]Россия,117513, Москва, ул. Островитянова, 1; [18]Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8; [19]Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; [20,21]Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; [22]Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Совет экспертов обсудил целесообразность применения препарата, содержащего комбинацию витаминов группы В, в комплексной терапии боли при остеоартрите (ОА). Теоретические предпосылки, данные клинических исследований и метаанализа позволяют рассматривать высокодозные комплексы витаминов группы В в качестве эффективного компонента комбинированной терапии скелетно-мышечной боли при ОА.

Ключевые слова: *остеоартрит; скелетно-мышечная боль; лечение; высокодозные комплексы витаминов группы В.*
Контакты: *Александр Михайлович Лила;* ***amlila@mail.ru***
Для цитирования: *Лила АМ, Мазуров ВИ, Алексеева ЛИ, Амелин АВ, Ахтямов ИФ, Бадтиева ВА, Бялик ЕИ, Драпкина ОМ, Екушева ЕВ, Загородний НВ, Загребнева АИ, Зонова ЕВ, Искра ДА, Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Клименко АА, Корнилов НН, Лапшина СА, Лила ВА, Макаров МА, Наумов АВ, Оттева ЭН, Парфенов ВА, Таскина ЕА, Торгашин АН, Трофимов ЕА, Шестерня ПА, Филатова ЕС, Якупова СП. Оценка целесообразности использования препарата, содержащего комбинацию витаминов B_1 (тиамин), B_6 (пиридоксин) и B_{12} (цианокобаламин), в комплексной терапии боли при остеоартрите. Резолюция совета экспертов. Современная ревматология. 2025;19(4):111–116. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-111-116*

Assessment of the feasibility of using a preparation containing a combination of B vitamins (B_1 – thiamine, B_6 – pyridoxine, and B_{12} – cyanocobalamin) in the multimodal treatment of pain in osteoarthritis: expert council resolution

Lila A.M.[1,2], Mazurov V.I.[3], Alexeeva L.I.[1,2], Amelin A.V.[4], Akhtyamov I.F.[5,6], Badtieva V.A.[7,8], Bialik E.I.[1], Drapkina O.M.[9], Ekusheva E.V.[10], Zagorodny N.V.[11,12], Zagrebneva A.I.[3,13], Zonova E.V.[14], Iskra D.A.[15], Karateev A.E.[1], Karateev D.E.[16], Klimenko A.A.[17], Kornilov N.N.[18], Lapshina S.A.[5], Lila V.A.[3], Makarov M.A.[1], Naumov A.V.[19], Otteva E.N.[20,21], Parfenov V.A.[7], Taskina E.A.[1], Torgashin A.N.[11], Trofimov E.A.[3], Shesternya P.A.[22], Filatova E.S.[1], Yakupova S.P.[5]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russia, Moscow; [3]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg; [4]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; [5]Kazan State Medical University, Kazan; [6]Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; [7]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; [8]S.I. Spasokukotsky Center for Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Moscow; [9]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; [10]Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow; [11]N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow; [12]RUDN University, Moscow; [13]Moscow Clinical Research Center, Hospital №.52, Moscow; [14]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; [15]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg; [16]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; [17]Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow; [18]R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg; [19]Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of Russia (Pirogov University), Moscow; [20]Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk; [21]Regional Clinical Hospital №1 named after Prof. S.I. Sergeev, Khabarovsk; [22]Krasnoyarsk State Medical University named after

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk;
[1]34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [3]41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; [4]6–8, Lev Tolstoy Street, St. Petersburg 197022, Russia; [5]49, Butlerova Street, Kazan 420012, Russia; [6]138, Orenburgsky Trakt, Kazan 420064, Russia; [7]8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119048, Russia; [8]53, Zemlyanoy Val Street, Build. 1, Moscow 105120, Russia; [9]10, Petrovyerigsky Lane, Build. 3, Moscow 101000, Russia; [10]28, Orekhovy Boulevard, Moscow 115682, Russia; [11]10, Priorova Street, Moscow 127299, Russia; [12]6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow 117198, Russia; [13]3, Pekhotnaya Street, Moscow 123182, Russia; [14]52, Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia; [15]2, Litovskaya Street, St. Petersburg 194100, Russia; [16]61/2, Shchepkina Street, Moscow 129110, Russia; [17]1, Ostrovityanova Street, Moscow 117513, Russia; [18]8, Akademika Baikova Street, St. Petersburg 195427, Russia; [19]16, 1st Leonova Street, Moscow 129226, Russia; [20,21]9, Krasnodarskaya Street, Khabarovsk 680009, Russia; [22]1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk 660022, Russia

The expert council evaluated the appropriateness of using a preparation containing a combination of B-group vitamins in the multimodal treatment of pain associated with osteoarthritis (OA). Theoretical rationale, clinical trial data, and meta-analyses support the consideration of high-dose B vitamin complexes as an effective component of combination therapy for musculoskeletal pain in OA.

Keywords: *osteoarthritis; musculoskeletal pain; treatment; high-dose B vitamin complexes.*
Contact: *Alexander Mikhailovich Lila;* ***amlila@mail.ru***
For citation: *Lila AM, Mazurov VI, Alexeeva LI, Amelin AV, Akhtyamov IF, Badtieva VA, Bialik EI, Drapkina OM, Ekusheva EV, Zagorodny NV, Zagrebneva AI, Zonova EV, Iskra DA, Karateev AE, Karateev DE, Klimenko AA, Kornilov NN, Lapshina SA, Lila VA, Makarov MA, Naumov AV, Otteva EN, Parfenov VA, Taskina EA, Torgashin AN, Trofimov EA, Shesternya PA, Filatova ES, Yakupova SP. Assessment of the feasibility of using a preparation containing a combination of B vitamins (B_1 – thiamine, B_6 – pyridoxine, and B_{12} – cyanocobalamin) in the multimodal treatment of pain in osteoarthritis: expert council resolution. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025; 19(4):111–116. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-111-116*

Основные положения

• Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, поражающее более 10% популяции России. ОА проявляется хронической болью, нарушением функции и инвалидизацией пациентов. ОА вызывает серьезные страдания, значительно снижает качество жизни и нередко требует дорогостоящего лечения, в частности эндопротезирования крупных суставов.

• Лечение боли представляется приоритетной задачей при ведении пациентов с ОА. Контроль боли способствует улучшению качества жизни, повышению функциональной активности, снижению риска прогрессирования коморбидных заболеваний. Для лечения боли при ОА рекомендуется мультимодальный подход, базирующийся на комбинированном применении медикаментозных и нефармакологических средств.

• Учитывая, что современная терапия не позволяет достичь успеха у всех больных ОА, а наличие множественных коморбидных заболеваний ограничивает применения ряда обезболивающих средств (прежде всего, нестероидных противовоспалительных препаратов, НПВП), целесообразно внедрение в практику лечения ОА новых лекарственных средств, повышающих эффективность анальгетической терапии.

• Высокодозные комплексы витаминов группы В (B_1 – тиамин не менее 100 мг/сут, B_6 – пиридоксин не менее 100 мг/сут, B_{12} – цианокобаламин не менее 1 мг/сут при внутримышечном введении) являются эффективным средством комплексной терапии неспецифической скелетно-мышечной боли в спине (НБС). Их эффективность и безопасность доказаны серией клинических исследований и соответствующим метаанализом. Применение высокодозных комплексов витаминов группы В входит в клинические рекомендации по лечению НБС Минздрава России 2023 г. с уровнем убедительности и доказательности 1А.

• Учитывая сходство патогенеза боли при ОА и НБС, применение высокодозных комплексов витаминов группы В является целесообразным и в комплексной анальгетической терапии при усилении боли у пациентов с ОА. В настоящее время имеются многочисленные клинические исследования, подтверждающие преимущество совместного применения НПВП и высокодозных комплексов витаминов группы В по сравнению с монотерапией НПВП для контроля боли при ОА.

• До настоящего времени в Российской Федерации проведено небольшое число рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность высокодозных комплексов витаминов группы В при ОА. В связи с этим целесообразно продолжение таких исследований.

Краткий обзор исследований по обсуждаемой проблеме

ОА – наиболее распространенное хроническое заболевание суставов; его частота в России составляет от 2,9% (официальная статистика Минздрава России) до 13,0% (данные популяционного исследования ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой») [1, 2].

ОА проявляется хронической скелетно-мышечной болью, прогрессирующим нарушением функции и инвалидизацией пациентов [3, 4]. Умеренная/сильная скелетно-мышечная боль отмечается у 25–30% больных ОА [5]. Значительные структурные нарушения и интенсивная скелетно-мышечная боль определяют необходимость дорогостоящих ортопедических операций – эндопротезирования крупных суставов [6]. Хирургическому лечению при наблюдении в течение 10 лет подвергаются 8–10% больных ОА [7, 8].

Основным компонентом ведения пациентов с ОА является эффективный контроль боли, направленный на уменьшение страданий, улучшение качества жизни, повышение функциональной активности и снижение риска прогрессирования коморбидных заболеваний (прежде всего, патологии сердечно-сосудистой системы, ССС) [9, 10]. Использование анальгетических препаратов занимает одно из центральных мест в лечении ОА, согласно последним рекомендациям Минздрава России, Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) и Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [11–14].

Патогенез хронической скелетно-мышечной боли при ОА носит сложный, многофакторный характер и включает механический стресс, персистирующее воспаление, дегенеративные изменения (фиброз, неоангиогенез, спраутинг нейронов, гетеротопическая оссификация), нарушения биомеханики, дисфункцию ноцицептивной системы и психоэмоциональные нарушения (депрессия, тревога, катастрофизация боли) [15]. Поэтому в лечении скелетно-мышечной боли при ОА должен использоваться мультимодальный подход, предполагающий применение лекарственных препаратов и немедикаментозных методов с различным механизмом действия [16].

Одним из основных средств контроля скелетно-мышечной боли при ОА является локальное (в виде мазей и гелей) и системное применение НПВП [17].

Согласно данным серии исследований, не менее 50% больных ОА не удовлетворены проводимой терапией [18, 19]. Прежде всего это касается сохранения интенсивной боли. Также частое сочетание ОА и заболеваний ССС, желудочно-кишечного тракта, почек и др. может существенно ограничивать возможности назначения обезболивающих препаратов из-за высокого риска лекарственных нежелательных явлений (НЯ) [20]. Поэтому внедрение в практику лечения ОА новых подходов, позволяющих повысить эффективность обезболивания без существенного увеличения риска НЯ, представляется актуальной задачей.

Одним из средств, используемых для дополнительной терапии скелетно-мышечной боли, являются высокодозные комплексы витаминов группы В: B_1 (тиамин), B_6 (пиридоксин) и B_{12} (цианокобаламин) [21]. Эффект витаминов группы В при скелетно-мышечной боли связан с их нейропротективными и регенеративными свойствами, способностью снижать возбудимость нейронов (обусловленную периферической и центральной сенситизацией), противовоспалительным действием (в том числе опосредованным влиянием на синтез циклооксигеназы 2), участием в выработке нейромедиаторов и др. [22, 23].

Высокодозные комплексы витаминов группы В широко используются для комплексной терапии НБС и включены в клинические рекомендации Минздрава России по лечению этого заболевания. Их эффективность при НБС доказана в серии клинических исследований и метаанализов. Так, было показано, что комплекс витаминов группы В на 30–50% усиливает анальгетическое действие НПВП, снижает потребность в препаратах этой группы и уменьшает сроки лечения [24, 25].

При ОА и НБС отмечается общность патогенеза скелетно-мышечной боли [26]. Это позволяет рассматривать применение высокодозных комплексов витаминов группы В при ОА как перспективное средство дополнительной анальгетической терапии. В настоящее время проведена серия клинических исследований, подтверждающих более выраженный эффект комбинации НПВП и высокодозных комплексов витаминов группы В для контроля боли при ОА по сравнению с монотерапией НПВП [27–29]. Более того, в последние годы был представлен ряд экспериментальных и клинических исследований, подчеркивающих роль витаминов группы В в терапии ОА. Так, в одной из работ ежедневное применение витамина B_1 уменьшало интенсивность воспаления за счет снижения синтеза хемокинов (CCL2 и др.) макрофагами и концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП13 и др.) в хондроцитах, что рассматривалось как патогенетический эффект тиамина [30]. В другом исследовании было продемонстрировано, что использование комбинации пиридоксина, тиамина и цианкобаламина усиливало обезболивающее действие диклофенака у пациентов с ОА, перенесших артропластику коленного сустава. [31]. Недавно опубликовано наблюдательное российское исследование, подтвердившее эффективность комбинированной терапии при сочетании ОА и НБС [32].

В метаанализе трех клинических исследований (n=298), выполненном Е.С. Филатовой и соавт. в 2025 г. [33], проведено сравнение эффективности комбинации НПВП с комплексами витаминов группы В и монотерапии НПВП. Согласно полученным данным, комбинированное применение обезболивающих препаратов из группы НПВП в сочетании с высокодозным комплексом витаминов группы В продемонстрировало статистически значимое преимущество в отношении динамики интенсивности боли при ОА. Вместе с тем необходимо учитывать особенности данного метаанализа: различия в дозах витаминов группы В, сроках назначения и периодах наблюдения за пациентами в представленных исследованиях.

При высокой интенсивности боли с целью максимально быстрого достижения клинического эффекта уже в первые дни лечения целесообразно применять инъекционное введение высокодозного комплекса витаминов B_1, B_6 и B_{12} (предпочтительно с лидокаином для повышения приверженности терапии) в комбинации с НПВП [34].

Клинический опыт показывает, что парентеральное использование комбинации тиамина, пиридоксина и цианокобаламина как стартовой терапии приводит к более быстрому купированию боли, нормализации рефлекторных реакций, устранению нарушений чувствительности. Инъекционные формы создают высокие концентрации нейроактивных витаминов в тканях и эффективнее купируют боль [35].

В соответствии с теоретическими положениями, данными клинических исследований и метаанализа, включение высокодозных комплексов витаминов группы В может рассматриваться в качестве эффективного компонента комбинированной терапии скелетно-мышечной боли при ОА.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god
2. 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.).
3. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. Терапия, 2022;(2):65-76.
Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Terapiya*, 2022;(2):65-76. (In Russ.).
4. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21.
Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):9-21. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
5. 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 Word Data Study. *Rheumatol Ther.* 2021 Sep;8(3):1113-1127. doi: 10.1007/s40744-021-00327-7.
6. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, et al. Knee replacement. Lancet. 2018 Nov 3;392(10158): 1672-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(18) 32344-4.
7. Dorais M, Martel-Pelletier J, Raynauld JP, et al. Impact of oral osteoarthritis therapy usage among other risk factors on knee replacement: a nested case-control study using the Osteoarthritis Initiative cohort. *Arthritis Res Ther.* 2018 Aug 7;20(1):172. doi: 10.1186/s13075-018-1656-2.
8. Postler AE, Lützner C, Goronzy J, et al. When are patients with osteoarthritis referred for surgery? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023 Jun;37(2):101835. doi: 10.1016/j.berh.2023.101835
9. Duong V, Oo WM, Ding C, et al. Evaluation and Treatment of Knee Pain: A Review. *JAMA.* 2023 Oct 24;330(16):1568-1580. doi: 10.1001/jama.2023.19675.
10. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023 Apr;31(4): 458-466. doi: 10.1016/j.joca.2022.11.005.
11. Клинические рекомендации «Гонартроз» МЗ РФ 2024.
Clinical recommendations of Gonartroz of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024.
12. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
13. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Jul 3. pii: S1063-4584(19)31116-1. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
14. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
15. O'Neill TW, Felson DT. Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain. *Curr Osteoporos Rep.* 2018 Oct;16(5):611-616. doi: 10.1007/s11914-018-0477-1.
16. Veronese N, Cooper C, Bruyere O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs.* 2022 Sep;82(13):1347-1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5.
17. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ.* 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321
18. Payne VL, Singh H, Meyer AN, et al. Patient-initiated second opinions: systematic review of characteristics and impact on diagnosis, treatment, and satisfaction. *Mayo Clin Proc.* 2014 May;89(5):687-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.02.015.
19. 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
20. Каратеев АЕ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ, Алексеева ЛИ, Парфенов ВА, Загородний НВ, Кукушкин МЛ, Давыдов ОС, Чурюканов МВ. Консенсус экспертов 2024: рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2025;19(Прил. 1):1-40.
Karateev AE, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL, Dipkina OM, Alekseeva LI, Parfenov VA, Zagorodniy NV, Kukushkin ML, Davydov OS, Churyukanov MV. Expert consensus 2024: rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(S1):1-40. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-1S-1-40
21. Calderyn-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020 Jan; 26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207.
22. 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.
23. Зонова ЕВ, Алексеева ЛИ, Лила 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.* 2025;19(1):91-97. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-1-91-97
24. 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.
25. 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.
26. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265.
Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of musculoskeletal pain treatment: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(3):247-265. (In Russ.).
27. Amani A, Safdari F, Ashtiyani FC, Aalizadeh 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.
28. 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.
29. 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
30. Shen S, Liang Y, Zhao Y, et al. Dietary supplementation of vitamin B_1 prevents the pathogenesis of osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024 Jul 23;121(30):e2408160121. doi: 10.1073/pnas.2408160121. Epub 2024 Jul 18.
31. Magana-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res (Stuttg)*. 2013 Jun;63(6):289-92. doi: 10.1055/s-0033-1334963. Epub 2013 Mar 22.
32. 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
33. Филатова ЕС, Каратеев АЕ, Глухова СИ, Лила АМ. Эффективность комплекса витаминов B_1, B_6 и B_{12} в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами для контроля боли при остеоартрите: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Современная ревматология. 2025;19(2):84-91. doi: 10.14412/1996-7012-2025-2-84-91
Filatova ES, Karateev AE, Glukhova SI, Lila AM. The efficacy of a complex of vitamins B_1, B_6 and B_{12} in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain control in osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):84-91. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-2-84-91.
34. https://online.fliphtml5.com/zsbrg/imaw/#p=34
35. Журавлева МВ, Махова АА. Нейротропная фармакотерапия у пациентов с дорсопатией. Фарматека. 2012;(6):28-33.
Zhuravleva MV, Makhova AA. Neurotropic pharmacotherapy in patients with dorsopathy. *Farmateka*. 2012;(6):28-33. (InRuss.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.06.2025/27.07.2025/31.07.2025

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.

Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Мазуров В.И. https://orcid.org/0000-0002-0797-2051
Алексеева Л.И. https://orcid.org/0000-0001-7017-0898
Амелин А.В. https://orcid.org/0000-0001-6437-232X
Ахтямов И.Ф. https://orcid.org/0000-0002-4910-8835
Бадтиева В.А. https://orcid.org/0000-0003-4291-679X
Бялик Е.И. https://orcid.org/0000-0001-7938-1536
Драпкина О.М. http://orcid.org/0000-0002-4453-8430
Екушева Е.В. https://orcid.org/0000-0002-3638-6094
Загородний Н.В. https://orcid.org/0000-0002-6736-9772
Загребнева А.И. https://orcid.org/0000-0002-3235-1425
Зонова Е.В. https://orcid.org/0000-0001-8529-4105
Искра Д.А. https://orcid.org/0000-0003-4947-4779
Каратеев А.Е. https://orcid.org/0000-0002-1391-0711
Каратеев Д.Е. https://orcid.org/0000-0002-2352-4080
Клименко А.А. https://orcid.org/0000-0002-7410-9784
Корнилов Н.Н. https://orcid.org/0000-0001-6905-7900
Лапшина С.А. https:// orcid.org/0000-0001-5474-8565
Лила В.А. https:// orcid.org/0000-0001-5006-3358
Макаров М.А. https://orcid.org/0000-0002-5626-7404
Наумов А.В. https://orcid.org/0000-0002-6253-621X
Оттева Э.Н. https://orcid.org/0000-0002-2365-5734
Парфенов В.А. https://orcid.org/0000-0002-1992-7960
Таскина Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8218-3223
Торгашин А.Н. https:// orcid.org/0000-0002-2789-6172
Трофимов ЕА https://orcid.org/0000-0003-3236-4485
Шестерня П.А. https://orcid.org/0000-0001-8652-1410
Филатова Е.С. https://orcid.org/0000-0002-2475-8620
Якупова С.П. https://orcid.org/0000-0002-8590-4839