

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

Modern Rheumatology Journal

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

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

2025;19(6)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Д.А. Сычев, д.м.н., профессор, профессор РАН, академик РАН, научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олонин, 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 ФGAOУ 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-Петербург

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов. Ответственность за содержа-
ние рекламы несут рекламодатели.

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

Современная ревматология. 2025;19(6):1-127

Подписано в печать 16.12.2025
Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

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

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

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

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

The journal is included in the
S C O P U S
abstract database

2025;19(6)

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

D.A. Sychev, MD, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy", B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Executive Secretary

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

Scientific Editor

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

Маслянский А.Л., Торгашина А.В.

От синдрома к болезни: эволюция номенклатуры болезни Шегрена7

Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С., Толбеева М.С.

Ревматологические маски ВИЧ-инфекции. Часть 2. Мультисистемные поражения13

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Рекомендации Американской коллегии ревматологии 2025 г. по лечению системной красной волчанки без поражения почек19

Трофимов Е.А., Мазуров В.И., Лиля А.М., Грива А.И., Свищицкая И.С., Лиходжин В.А., Трофимова А.С.

Комментарии к рекомендациям EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации25

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кириллова И.Г., Потапова А.С., Семашко А.С., Попкова Т.В., Диатроптов М.Е.

Взаимосвязь провоспалительных цитокинов с субклинической дисфункцией миокарда у больных ревматоидным артритом35

Козырева М.В., Никитинская О.А., Демин Н.В., Торопцова Н.В.

Микроархитектоника костной ткани при ревматоидном артрите: фокус на трабекулярный костный индекс42

Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Глухова С.И., Лиля А.М.

Периферическая артериальная болезнь в ревматологии48

Долгушина А.И., Хусаинова Г.М., Хихлова А.О., Саенко А.А., Несмеянова О.Б., Олевская Е.Р., Загитдинова М.Д., Штыков С.К., Кинзябулатов Р.В.

Клинико-эндоскопические признаки патологии пищевода у пациентов с системной склеродермией56

Лиля А.М., Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Дубинина Т.В., Клименко А.А., Королев М.А., Лапина С.А., Самигуллина Р.Р., Насонов Е.Л., Виндерская Г.А., Пухтинская П.С.

Влияние внескелетных проявлений рентгенологического аксиального спондилоартрита на клинический эффект и переносимость препарата сенипрутуг: post hoc анализ клинического исследования ELEFTA62

Лиля А.М., Таскина Е.А., Вукайлович Е.М., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Савушкина Н.М., Шаранова Е.П., Короткова Т.А., Хальметова А.Р., Алексеева Л.И.

Перспективное исследование по оценке влияния нового фармаконутрицевтика ревОкка (неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов в соотношении 1:2, экстракт плодов шиповника, ресвератрол, цитрат цинка) на клинические проявления остеоартрита (ВЕКТОР)72

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Аронова Е.С., Старкова А.С., Семенова Л.А., Белов Б.С.

Феномен внутрисуставных «рисовых телец» у пациентки с ревматоидным артритом: описание клинического случая80

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю.

Тактика врача при первом визите пациента с подозрением на ревматическое заболевание85

Елисеев М.С., Кузьмина Я.И., Чикина М.Н.

Как использовать новые клинические рекомендации «Идиопатическая подагра»: принципы уратснижающей терапии92

Чикина М.Н., Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.

Как использовать новые клинические рекомендации «Идиопатическая подагра»: общие принципы симптоматической терапии98

ОБЗОРЫ

Плахова А.О., Сороцкая В.Н., Вайсман Д.Ш.

Смертность от ревматоидного артрита в разных странах104

Салугина С.О., Федоров Е.С., Торгашина А.В., Каледя М.И., Бекетова М.Ф., Суханина А.Ю.

Поражение кожи при классических моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Часть 1109

Чикина М.Н., Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.

Безопасность применения колхицина в клинической практике: иллюзии и реальность117

Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н., Кузьмина Я.И., Лиля А.М.

Влияние не мясных продуктов на уровень мочевой кислоты и риск развития подагры: обзор современных данных. Часть 2122

C O N T E N T S

LECTURE

Maslyansky A.L., Torgashina A.V.

From syndrome to disease: the evolution of the nomenclature of Sjögren's disease	7
--	---

Gridneva G.I., Belov B.S., Aronova E.S., Tolbeeva M.S.

Rheumatological mimickers of HIV infection. Part 2: Multisystem involvement	13
---	----

CLINICAL GUIDELINES

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

American College of Rheumatology 2025 guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus without renal involvement	19
--	----

Trofimov E.A., Mazurov V.I., Lila A.M., Griva A.I., Svintsitskaya I.S., Likhodkin V.A., Trofimova A.S.

Comments on the EULAR recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation	25
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Kirillova I.G., Potapova A.S., Semashko A.S., Popkova T.V., Diatroptov M.E.

Relationship between pro-inflammatory cytokines and subclinical myocardial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis	35
--	----

Kozyreva M.V., Nikitinskaya O.A., Demin N.V., Toroptsova N.V.

Bone microarchitecture in rheumatoid arthritis: focus on trabecular bone index	42
--	----

Seredavkina N.V., Rheshetnyak T.M., Glukhova S.I., Lila A.M.

Peripheral arterial disease in rheumatology	48
---	----

Dolgushina A.I., Khusainova G.M., Khikhlova A.O., Saenko A.A., Nesmeyanova O.B.,

Olevskaya E.R., Zagitdinova M.D., Shty'kov S.K., Kinzyabulatov R.V.

Clinical and endoscopic signs of esophageal involvement in patients with systemic sclerosis	56
---	----

Lila A.M., Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Dubinina T.V., Klimenko A.A., Korolev M.A.,

Lapshina S.A., Samigullina R.R., Nasonov E.L., Vinderskaya G.A., Pukhtinskaia P.S.

Impact of the extraarticular manifestations on the efficacy and tolerability of seniprutug in radiographic axial spondyloarthritis: post hoc analysis of ELEFTA clinical trial	62
--	----

Lila A.M., Taskina E.A., Vukailovich E.M., Kashevarova N.G., Strebkova E.A.,

Savushkina N.M., Sharapova E.P., Korotkova T.A., Khalmetova A.R., Alekseeva L.I.

Prospective study assessing the effects of the novel pharmaconutraceutical Revocca (unsaponifiable compounds of avocado and soybeans in a 1:2 ratio, rosehip fruit extract, resveratrol, zinc citrate) on the clinical manifestations of osteoarthritis (VECTOR)	72
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Aronova E.S., Starkova A.S., Semenova L.A., Belov B.S.

The phenomenon of intra-articular "rice bodies" in a patient with rheumatoid arthritis: a case report	80
---	----

IN AID OF THE PRACTICING PHYSICIAN

Karateev A.E., Polishchuk E.Yu.

The physician's tactics at the first visit of a patient with suspected rheumatic disease	85
--	----

Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I., Chikina M.N.

How to use the new clinical guidelines "Idiopathic gout": principles of urate-lowering therapy	92
--	----

Chikina M.N., Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I.

How to use the new clinical guidelines "Idiopathic gout": general principles of symptomatic treatment	98
---	----

REVIEWS

Plakhova A.O., Sorotskaya V.N., Vaisman D.Sh.

Rheumatoid arthritis mortality in different countries	104
---	-----

Salugina S.O., Fedorov E.S., Torgashina A.V., Kaleda M.I.,

Beketova M.F., Sukhanina A.Yu.

Skin involvement in classic monogenic autoinflammatory diseases. Part 1	109
---	-----

Chikina M.N., Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I.

Safety of colchicine use in clinical practice: illusions and reality	117
--	-----

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Chikina M.N., Kuzmina Ya.I., Lila A.M.

Impact of non-meat products on serum uric acid levels and risk of gout: a review of current evidence. Part 2	122
--	-----

От синдрома к болезни: эволюция номенклатуры болезни Шегрена

Маслянский А.Л.^{1,2,3}, Торгашина А.В.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
¹Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

В статье рассматриваются современные представления о болезни Шегрена как самостоятельном мультисистемном аутоиммунном заболевании с широким спектром органичных проявлений и высоким риском лимфопролиферативных осложнений. Особое внимание уделяется новым данным о патогенетических механизмах, в основе которых лежит гиперактивность В-клеток. Обсуждаются самые передовые подходы к мониторингу и лечению, включая внедрение индексов активности и перспективы таргетного лечения.

Ключевые слова: болезнь Шегрена; «первичный синдром» Шегрена; «ассоциированная» болезнь Шегрена; системность; гиперактивность В-клеток.

Контакты: Анна Васильевна Торгашина; anna.torgashina@gmail.com

Для цитирования: Маслянский АЛ, Торгашина АВ. От синдрома к болезни: эволюция номенклатуры болезни Шегрена. Современная ревматология. 2025;19(6):7–12. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-7-12>

From syndrome to disease: the evolution of the nomenclature of Sjögren's disease

Maslyansky A.L.^{1,2,3}, Torgashina A.V.²

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg
¹2, Akkuratova Street, Saint Petersburg 197341, Russia; ²34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;
³7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia

The article discusses current concepts of Sjögren's disease as an independent multisystem autoimmune disorder with a wide spectrum of organ manifestations and a high risk of lymphoproliferative complications. Special attention is given to new data on pathogenetic mechanisms based on B-cell hyperactivity. The most advanced approaches to monitoring and treatment are discussed, including the implementation of activity indices and the prospects of targeted therapy.

Keywords: Sjögren's disease; "primary Sjögren's syndrome"; "associated" Sjögren's disease; systemic involvement; B-cell hyperactivity.

Contact: Anna Vasilevna Torgashina; anna.torgashina@gmail.com

For citation: Maslyansky AL, Torgashina AV. From syndrome to disease: the evolution of the nomenclature of Sjögren's disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):7–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-7-12>

Более 90 лет прошло с тех пор, как выдающийся шведский офтальмолог Хенрик Шегрен в своем диссертационном исследовании впервые описал сочетание таких клинических проявлений, как сухой кератоконъюнктивит и хронический полиартрит, а также положил начало разработке алгоритма диагностики состояния, позднее получившего название «синдром Шегрена» [1]. Этот синдром со временем был признан системным аутоиммунным заболеванием, включающим широкий спектр внежелезистых проявлений, в современной классификации он входит в группу диффузных болезней соединительной ткани. Впоследствии клиницисты и исследователи, опираясь на клинические, серологические и генетические данные, ввели в профессиональную врачебную прак-

тику термины «первичный» и «вторичный» синдром Шегрена для стратификации пациентов с «сухим» синдромом [2]. Под термином «первичный синдром Шегрена» понимали самостоятельное системное аутоиммунное заболевание (АИЗ), которое развивается при отсутствии признаков других диффузных заболеваний соединительной ткани. В российской ревматологической практике еще с конца XX в. использовался преимущественно термин «болезнь Шегрена» (БШ), которая уже тогда воспринималась как самостоятельная нозологическая единица. Данная патология характеризовалась хроническим лимфоцитарным воспалением экзокринных желез с развитием выраженного синдрома сухости (ксеростомии и ксерофтальмии), а также возможным вовлечением в пато-

логический процесс внеглангулярных органов и тканей [3]. Далее данный синдром начали обнаруживать в составе симптомокомплексов других заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ), и было предложено понятие «вторичный синдром Шегрена» как сопутствующее состояние на фоне других системных АИЗ [4]. На протяжении последующих десятилетий эта условная классификация получила широкое признание и стала своеобразным стандартом при дифференциальной диагностике и систематизации данного заболевания. Однако в последние годы в мировом научном сообществе ведутся активные дискуссии о целесообразности подобной классификации. Некоторые исследователи указывают на потенциальную некорректность использования термина «синдром» для обозначения клинически и патогенетически самостоятельного заболевания [5].

В современной ревматологии терминологическое разграничение форм синдрома Шегрена на «первичный» и «вторичный» претерпело существенную эволюцию, отражающую согласованность с международными классификационными подходами и углубленное понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе данного заболевания [4, 6]. Морфологические, молекулярно-генетические и серологические исследования, а также анализ биомаркеров не выявили достоверных различий между формами БШ. Из этого следует произошедшая смена концепции: БШ — это всегда болезнь, которая, однако, может быть самостоятельным (единственным) АИЗ либо сочетаться/ассоциироваться с другими АИЗ (чаще с СКВ, РА, системной склеродермией) [7].

БШ: современная концепция патогенеза

Наблюдаемые изменения в терминологии БШ основываются на новых данных, полученных в последние 20 лет, и касаются причин возникновения, патогенетических особенностей, клинических проявлений и отдаленных исходов заболевания [8]. Современное понимание патогенеза БШ базируется на результатах последних молекулярных и клинических исследований, стремительно расширяющих представления о взаимодействии врожденного и приобретенного иммунитета, генерации аутоиммунного воспаления, интерфероновой активации, патологической гиперактивности В-клеток и нарушениях эпителиального гомеостаза [9]. Пусковые механизмы БШ формируются под действием совокупности генетических, эпигенетических, гормональных и внешних факторов, в частности вирусных инфекций (вирус Эпштейна–Барр, Коксаки, цитомегаловирус, вирус Т-клеточной лейкемии человека I типа, эндогенный ретровирус человека), а также химических веществ. Эти факторы инициируют активацию эпителиальных клеток слюнных и слезных желез, которые начинают экспрессировать молекулы, обеспечивающие презентацию антигена, и секретируют цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 6, интерферон (ИФН) I, BAFF, APRIL и хемокины. Указанные медиаторы индуцируют хоминг иммунных клеток, усиливают экспрессию ИФН I типа плазматоидными дендритными клетками, а также способствуют дифференцировке и выживанию В-клеток [10].

Важную роль в патогенезе играют Toll-подобные рецепторы 3, 7, 9 на эпителиальных и дендритных клетках. Их активация вызывает продукцию ИФН α и ИФН γ , формируя характерный ИФН-зависимый паттерн заболевания и продукцию множественных ISG-генов (interferon-stimulated

genes) через JAK/STAT-сигнальные пути. Эти процессы сопровождаются повышением продукции BAFF, усилением дифференцировки и выживания В-клеток и формированием эктопических герминативных центров в слюнных железах. В-клеточная гиперактивность выражается в продукции ревматоидного фактора, аутоантител к SSA/Ro и SSB/La, гипергаммаглобулинемии и локальном повышении выработки BAFF. В периферической крови наблюдается снижение пула CD27+ В-клеток памяти вследствие их миграции в пораженные ткани. В свою очередь, персистирующая активация В-лимфоцитов ассоциируется с высоким риском развития MALT-лимфом [11].

Основными BAFF-рецепторами являются BAFF-R, TACI и BCMA, участвующие в поддержании жизнеспособности плазматических клеток и продукции APRIL. Наряду с В-клетками в патогенезе задействованы Т-хелперы различных подтипов: Th1, Th17, Tfh, Treg, особая роль принадлежит Тfh-клеткам (CD4⁺CXCR5⁺), которые формируют микросреду герминативных центров, обеспечивая продукцию ИЛ21, способствующую гипергаммаглобулинемии и появлению антител к SSA/Ro [11, 12]. Нарушение баланса Th17/Treg определяет тяжесть воспаления: Th17-клетки повреждают ацинарные структуры посредством матриксной металлопротеиназы 9 и ИЛ22, стимулируя экспрессию хемокинов CXCL13 и CXCL12, что усиливает привлечение В-клеток в железистую ткань [13].

Генетические исследования выявили ассоциации БШ с локусом HLA-DQB1, а также с генами *IRF5*, *STAT4*, *BLK*, *IL12A*, *TNIP1* и *CXCR5* — ключевыми регуляторами интерфероновых путей и В-клеточной активации [14–16], являющиеся характерными для АИЗ. Эпигенетические механизмы (такие как гипометилирование ДНК, ацетилирование гистонов, экспрессия микроРНК) формируют специфический паттерн воспаления и интерфероновой активации. Метилирование ДНК варьируется в разных клетках и тканях под действием внешних факторов, определяя клеточно-специфическую активацию сигнальных путей. Генетические и эпигенетические данные согласованно указывают на доминирующую роль HLA-локуса и процессов В-клеточной гиперактивности в патогенезе БШ [17]. В то же время в железах наблюдается смещение нормальной секреции IgA в пользу продукции IgG-антител, включая аутоантитела к Ro/SSA. Количество и зрелость В-клеток, плазмобластов и плазматических клеток коррелируют с активностью заболевания и отражают степень гиперактивности гуморального звена. Высокая зрелость В-клеточного пула ассоциируется с воспалительным фенотипом и может рассматриваться в качестве биомаркера [18].

Таким образом, БШ как самостоятельная нозологическая единица представляет собой сложный иммунопатологический процесс, в основе которого лежит взаимодействие эпителиальных, дендритных, Т- и В-клеточных элементов с выраженной ИФН-зависимой активацией и нарушением механизмов иммунологической толерантности.

Спектр органных поражений при БШ

При БШ, помимо активного повреждения желез внешней секреции, наблюдается широкий спектр органных, внежелезистых проявлений, которые затрагивают практически все органы и системы. По современным данным, системные проявления нередко развиваются уже на ранних стадиях за-

болевание, что ассоциируется с более высокими значениями индекса активности болезни, разработанного EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), – ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index), – и определяет неблагоприятный прогноз заболевания [19]. Поражение дыхательных путей встречается у 9–24% пациентов и может проявляться интерстициальными заболеваниями легких. Наиболее распространенными рентгенологическими паттернами являются лимфоцитарная интерстициальная пневмония и неспецифическая интерстициальная пневмония. На начальных этапах БШ поражение легких может протекать бессимптомно, но при длительном течении приводит к прогрессирующему фиброзу и рестриктивным нарушениям дыхания [20–22]. В то же время вовлечение в патологический процесс почек характеризуется преимущественно хроническим тубулоинтерстициальным нефритом и дистальным почечным канальцевым ацидозом, нередко с субклиническим течением, реже мембранопротрофиеративным гломерулонефритом на фоне криоглобулинемии. Поражение почек ассоциировано с системной активностью болезни и может приводить к хронической почечной недостаточности [23, 24]. Патология периферической и центральной нервной системы (ЦНС) встречается примерно у 10–30% пациентов с БШ и включает сенсорную и сенсомоторную полиневропатию, ганглиопатию и краниальные невропатии. В некоторых случаях наблюдается хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия или демиелинизирующее поражение ЦНС [25]. Кожные симптомы отмечаются у 15% пациентов с БШ и могут быть довольно разнообразными. Наиболее часто встречаются эритематозные изменения, уртикарный васкулит, гипергаммаглобулинемический васкулит, криоглобулинемическая пурпура. Криоглобулинемический васкулит обычно коррелирует с системной активностью и риском В-клеточной лимфомы [26, 27]. Поражение опорно-двигательной системы (артралгии, неэрозивный артрит, миалгии и воспалительные миопатии) выявляется у большинства больных БШ. Эти проявления нередко предшествуют железистым симптомам и могут рассматриваться как ранний системный фенотип заболевания. Сердечно-сосудистые нарушения при БШ включают аутоиммунные перикардиты (встречаются крайне редко), проявления васкулита, а также повышенную частоту атеросклероза. Системное воспаление, гипергаммаглобулинемия и хроническая активация В-клеток расцениваются как предикторы эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений [19].

Риск лимфопротрофиеративных осложнений при БШ в 5–44 раза превышает популяционный. В подавляющем большинстве случаев встречаются экстранодальные лимфомы маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (мукоза-ассоциированная лимфоидная ткань, MALT), поражающие слюнные железы. Также отмечается высокая частота диффузных В-крупноклеточных лимфом и нодальных лимфом. Помимо слюнных и слезных желез, могут вовлекаться легкие, желудок, селезенка, лимфатические узлы, кишечник, тимус и костный мозг. Риск развития лимфом ассоциируется со стойким сиаладенитом, криоглобулинемией, гипокомплементемией, повышением уровня ревматоидного фактора, цитопениями и выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией малых слюнных желез. Высокая частота развития именно В-клеточных неходжкинских лимфом при БШ в очередной раз указывает на

ведущую роль В-клеточной гиперактивности в патогенезе заболевания [28, 29].

Патология пищеварительной системы представлена аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным холангитом, панкреатопатиями и хроническим гастроэнтеритом. Данные проявления патогенетически связаны с перекрестной аутоиммунной активностью и общей генетической предрасположенностью [30].

Классификация БШ далека от совершенства и еще не приняла своего окончательного вида. На настоящем этапе предполагается существование двух основных субтипов БШ, которые могут переходить друг в друга на разных стадиях заболевания. У большинства пациентов в клинической картине преобладают проявления сухого синдрома, в ряде случаев в сочетании с поражением суставов и воспалительной активностью. Формально такое течение заболевания считается легким. У этих пациентов наблюдается снижение качества жизни, обусловленное выраженной сухостью и тяжелыми осложнениями, связанными с прогрессированием сухого синдрома (адентия, язвы роговицы и др.). Кроме того, у них отмечается высокий риск развития лимфопротрофиеративных заболеваний. В противовес данной группе выделяют 20% пациентов с тяжелым течением БШ, для которых характерно полиорганное поражение, в том числе и тяжелые формы васкулита [31]. Совокупная патология легких, почек, сосудов, нервной и гепатобилиарной систем обуславливает необходимость раннего выявления системной активности, мультидисциплинарного наблюдения и реализации стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) для предотвращения тяжелых осложнений и снижения риска развития лимфом.

Эволюция терапевтического подхода

Главным практическим результатом уточнения номенклатурных понятий и смены парадигмы является не только эволюция терапевтического подхода и стратегии ведения пациентов с БШ, но и в целом совершенствование методов оценки активности заболевания и разработки новых препаратов. В свою очередь, новая номенклатура задает и новую клиническую логику: от «симптоматической терапии» и не-селективных иммуносупрессантов к современному подходу в традиционной для ревматологии концепции T2T, направленному на снижение системной иммунологической активности, предотвращение прогрессирующего разрушения и утраты функции слюнных и слезных желез, профилактику лимфопротрофиеративных осложнений и, как итог, улучшение качества жизни пациентов с БШ [32, 33].

До недавнего времени не существовало валидированных методов количественной оценки активности БШ, что значительно затрудняло как научные исследования, так и клиническое наблюдение за пациентами. В 2010 г. EULAR был предложен индекс, оценивающий выраженность симптомов болезни, по мнению пациента (EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index, ESSPRI), который наряду с индексом активности заболевания при синдроме Шегрена ESSDAI может быть использован для стандартизированной оценки выраженности симптомов и активности системных проявлений заболевания соответственно [34]. Индексы ESSDAI и ESSPRI являются важными инструментами для определения активности БШ. ESSDAI позволяет оценивать воспалительные процессы в разных органах и системах организма, что помогает

следить за тяжестью системных проявлений заболевания [35]. ESSPRI ориентирован на воспринимаемые пациентом симптомы, такие как сухость, усталость и боль, и дает возможность оценить качество жизни с учетом субъективных ощущений [36]. Ввиду гетерогенной клинической картины БШ позднее были разработаны композитные индексы CRESS (Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome) и STAR (Sjögren's Tool for Assessing Response), объединяющие показатели ESSDAI, ESSPRI и дополнительные клинические параметры для более точного мониторинга ответа на лечение, используемые преимущественно в научных исследованиях [37]. Несмотря на важность этих индексов для понимания и контроля болезни, их применение в клинической практике остается ограниченным, что подчеркивает необходимость дальнейшей работы по их внедрению.

Долгое время клинические исследования демонстрировали низкую эффективность лекарственных препаратов при БШ. В нескольких клинических испытаниях не выявлено эффективности классических базисных противовоспалительных препаратов, таких как гидроксихлорохин, метотрексат, азатиоприн, в отношении сухого синдрома [38–41]. Были предприняты также попытки исследования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на разные патологические молекулы, но ни один из них не показал терапевтической эффективности. В частности, применение ингибитора ИЛ6 тоцилизумаба у пациентов с первичным синдромом Шегрена не привело к уменьшению выраженности системного поражения и симптомов в течение 24 нед лечения по сравнению с плацебо [42].

В клиническом исследовании TRIPSS оценивалась эффективность ингибитора фактора некроза опухоли α инфликсимаба у пациентов с первичным синдромом Шегрена. Не было обнаружено статистически значимых различий между группами инфликсимаба и плацебо в достижении улучшения по данным сиалометрии и теста Ширмера, оценки боли и усталости по визуальной аналоговой шкале, значениям ESSPRI. После анализа результатов авторы предположили, что одной из причин неудачи может быть более существенная роль В-клеточной гиперактивности и гуморального звена иммунитета, а не классических провоспалительных цитокинов. Кроме того, гетерогенность заболевания, разная его продолжительность и активность могли повлиять на результаты исследования [43].

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы оценивалась эффективность абатацепта (CTLA-4-Ig, ингибитор костимуляции Т-клеток) у пациентов с активным первичным синдромом Шегрена. В результате не выявлено статистически значимых различий в снижении индекса ESSDAI между группой абатацепта и плацебо. Также не получено различий по вторичным конечным точкам, включая субъективные симптомы по индексу ESSPRI. Возможная причина неэффективности абатацепта – сложность патогенеза заболевания. Хотя Т-клетки участвуют в патогенезе БШ, их истощение не позволяет контролировать патологический процесс, если ключевым драйвером воспаления выступает гиперактивация В-клеток [44].

В исследовании TEARS было показано, что ритуксимаб (РТМ) не обеспечивает статистически значимого уменьшения основных симптомов первичного синдрома Шегрена (усталости, сухости и боли) по сравнению с плацебо. Вместе с тем отмечались положительные изменения отдельных пара-

метров, такие как увеличение нестимулированного слюноотделения и улучшение ультразвуковых показателей слюнных желез, явная положительная динамика гистологических изменений по данным морфологического исследования биоптатов слюнных желез. Частично неудача исследования могла быть связана с использованием методов оценки, которые не полностью отражали сложность клинической картины и были недостаточно чувствительны к системным и железистым симптомам заболевания [45]. Эти неудачи подчеркнули необходимость стратификации пациентов по иммунологическим и клиническим фенотипам, поиска специфических биомаркеров, по которым можно оценить активность заболевания, и разработки новых таргетных патогенетически обоснованных средств, включая ингибиторы интерфероновых путей, антагонисты Toll-подобных рецепторов, ингибиторы BAFF/BAFF-R, анти-В-клеточные препараты, блокаторы костимуляции Т-клеток, а также ингибиторы неонатального Fc-рецептора (FcRn) [46].

Первые сигналы эффективности были получены в исследовании специфичного в отношении BAFF моноклонального антитела – белимумаба (БЛМ), который у пациентов с БШ улучшал клинические показатели активности заболевания [47]. Кроме того, в клиническом исследовании комбинированная терапия БЛМ и РТМ у пациентов с БШ показала долгосрочную эффективность в снижении активности заболевания, особенно у больных с гиперэкспрессией BAFF и риском развития В-клеточной лимфомы. Комбинированный подход улучшал иммунологический профиль и уменьшал проявления сухого синдрома, чего не наблюдалось на фоне монотерапии РТМ и что послужило основанием для дальнейшего исследования пути ингибирования фактора активации В-клеток [48]. Рассмотрим более детально несколько перспективных молекул, показавших эффективность в клинических исследованиях II фазы.

Ингибиторы BAFF/BAFF-R

Ианалумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное IgG-антитело к рецептору BAFF-R. Ианалумаб имеет двойной механизм истощения В-клеток: деплеция В-клеток за счет антителозависимой клеточной токсичности (АЗКЦ) и с помощью блокады BAFF-R. Данные клинического исследования II фазы при БШ указывают на то, что нацеливание на BAFF-R в сочетании с деплецией В-клеток посредством АЗКЦ вызывает быстрое и глубокое истощение В-клеток [49, 50]. Исследование достигло своей основной цели, продемонстрировав дозозависимое снижение активности заболевания по индексу ESSDAI к 24-й неделе и хорошую переносимость ианалумаба [51]. В настоящее время ианалумаб находится на III стадии клинических исследований у пациентов с БШ.

Антагонисты Fc-рецептора

Другой перспективный терапевтический подход – воздействие на болезнь-специфические циркулирующие IgG путем ускорения их катаболизма без общей иммуносупрессии. Такой механизм действия имеет молекула нипокалимаба, IgG-моноклонального антитела к FcRn. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании II фазы DANLIAS, посвященном оценке эффективности и безопасности нипокалимаба у взрослых с первичным синдромом Шегрена, было показано достижение первичной конечной точки, заключающееся в значительном снижении индекса ESSDAI по сравнению с плацебо. Также

отмечались дозозависимое уменьшение уровня общего IgG и выраженное уменьшение системных проявлений [52].

Заключение

Таким образом, научное обоснование терминологической эволюции номенклатуры БШ складывается из нескольких факторов: современные данные убедительно доказывают, что БШ — это не дополнительный синдром других ревматических заболеваний, а патогенетически и клинически самостоятельная болезнь, иммунопатогенез которой включает четко идентифицированные механизмы: гиперактивность В-клеточного звена, активацию сигнальных путей ИФН I типа, а также сложные каскады взаимодействия врожденного

и приобретенного иммунитета, выходящие за пределы поражения экзокринных желез и определяющие системную активность болезни. Стоит отметить, что спектр системных проявлений воспалительного процесса представлен не только сухим синдромом, но и поражением суставов, кожи, органов дыхания, почек, печени, нервной системы и сосудистого русла, что делает БШ по-настоящему мультисистемной патологией. Особое значение имеет высокий риск развития лимфопролиферативных заболеваний, в частности MALT-лимфомы. Такое многообразие позволяет говорить о БШ как о полноценной системной патологии, которая должна занять достойное место в современной нозологической классификации ревматических заболеваний.

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

- Jonsson R, Henrik Sjögren (1899–1986): the syndrome and his legacy. *Ann Rheum Dis*. 2021 Sep;80(9):1108–1109. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219942.
- Moutsopoulos HM, Mann DL, Johnson AH, Chused TM. Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N Engl J Med*. 1979 Oct 4;301(14):761–3. doi: 10.1056/NEJM197910043011405.
- Björk A, Mofors J, Wahren-Herlenius M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med*. 2020 May;287(5):475–492. doi: 10.1111/joim.13032.
- Beydon M, McCoy S, Nguyen Y, et al. Epidemiology of Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Mar;20(3):158–169. doi: 10.1038/s41584-023-01057-6.
- Baer AN, Hammitt KM. Sjögren's disease, not syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jul;73(7):1347–1348. doi: 10.1002/art.41676.
- Ramos-Casals M, Baer AN, Brito-Zeryn MDP, et al. 2023 International Rome consensus for the nomenclature of Sjögren disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2025 Jul;21(7):426–437. doi: 10.1038/s41584-025-01268-z.
- Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Primary versus secondary Sjögren syndrome: is it time to reconsider these terms? *J Rheumatol*. 2019 Jul;46(7):665–666. doi: 10.3899/jrheum.180392.
- Baldini C, Bartoloni E, Bombardieri M. Highlights of the 15th international symposium on Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Dec;40(12):2201–2210. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/yt6g9t.
- Baldini C, Chatzis LG, Fulvio G, et al. Pathogenesis of Sjögren's disease: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Dec;42(12):2336–2343. DOI: 10.55563/clinexp/rheumatol/i8iszc.
- Liu Z, Chu A. Sjögren's Syndrome and Viral Infections. *Rheumatol Ther*. 2021 Sep;8(3):1051–1059. doi: 10.1007/s40744-021-00334-8.
- Li L, Shen S, Shao S, et al. The role of B cell-activating factor system in autoimmune diseases: mechanisms, disease implications, and therapeutic advances. *Front Immunol*. 2025 Jun 6;16:1538555. doi: 10.3389/fimmu.2025.1538555.
- Пономарев АБ, Пашаева КР, Фейзиева НЮ. Сравнительный анализ механизмов развития криоглобулинемического васкулита и синдрома Шегрена. Архив патологии. 2024;86(1):52–56.
- Ponomarev AB, Pashaeva KR, Feizieva NYu. Comparative analysis of the mechanisms of development of cryoglobulinemic vasculitis and Sjögren's syndrome. *Arkhiv patologii*. 2024;86(1):52–56. (In Russ.).
- Verstappen GM, Kroese FGM, Bootsma H, et al. T cells in primary Sjögren's syndrome: targets for early intervention. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jul 1;60(7):3088–3098. doi: 10.1093/rheumatology/kez004.
- Lessard C J, Li H, Adrianto I, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1284–1292. doi: 10.1038/ng.2792.
- Khatir B, Tessner KL, Rasmussen A, et al. Genome-wide association study identifies Sjögren's risk loci with functional implications in immune and glandular cells. *Nat Commun*. 2022 Jul 26;13(1):4287. doi: 10.1038/s41467-022-30773-y.
- Thorlacius GE, Hultin-Rosenberg L, Sandling JK, et al. Genetic and clinical basis for two distinct subtypes of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 1;60(2):837–848. doi: 10.1093/rheumatology/keaa331.
- Thorlacius GE, Bjork A, Wahren-Herlenius M. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 May;19(5):288–306. doi: 10.1038/s41584-023-00932-6.
- Bootsma H, Kroese FGM. Association of Circulating Antibody-Secreting Cell Maturity With Disease Features in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Jun;75(6):973–983. doi: 10.1002/art.42422.
- Baldini C, Fulvio G, La Rocca G, Ferro F. Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Aug;20(8):473–491. doi: 10.1038/s41584-024-01135-3.
- Meudec L, Debray MP, Beurnier A, et al. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *RMD Open*. 2024 Feb 29;10(1):e003866. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003866.
- Madaj M, Proc K, Wawryka P, et al. The analysis of the pulmonary domain involvement in Sjögren's disease. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2024 Dec 16;16:1759720X241305218. doi: 10.1177/1759720X241305218.
- Чальцев БД, Васильев ВИ, Аветисов ИО и др. Поражение респираторного тракта при болезни Шегрена, фокус на интерстициальное заболевание легких. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2):214–227.
- Chal'tsev BD, Vasil'ev VI, Avetisov IO, et al. Damage to the respiratory tract in Sjögren's disease, focus on interstitial lung disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(2):214–227. (In Russ.).
- Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, et al. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec 24;8(1):63–80. doi: 10.1007/s40744-020-00264-x.
- Porto Fuentes Y. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: Beyond tubulointerstitial nephritis. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2025 Aug-Sep;45(7):501341. doi: 10.1016/j.nefro.2025.501341.
- Barsotti OGP, de Moraes MPM, Fraiman PHA, et al. Sjögren's syndrome: a neurological perspective. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Dec 29;81(12):1077–1083. doi: 10.1055/s-0043-1777105.
- Breillat P, Le Guern V, d'Humieres T, et al. Cutaneous Vasculitis in Primary Sjögren Disease. *JAMA Dermatol*. 2025 Aug 6;161(10):1057–62. doi: 10.1001/jamadermatol.2025.2665.
- Торгашина АВ. Современный взгляд на лечение болезни Шегрена. Фарматека. 2020; 27(7):72–80.
- Torgashina AV. A modern view on the treatment of Sjögren's disease. *Farmateka*. 2020; 27(7):72–80. (In Russ.).
- Васильев МИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. Онкогематология. 2007;(3):16–26.
- Vasil'ev MI, Probatova NA, Tupitsyn NN,

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- et al. Lymphoproliferative diseases in Sjögren's disease. *Onkologematologiya*. 2007;(3):16-26. (In Russ.).
29. Rusinovich-Lovgach O, Plaza Z, Fernandez-Castro M, et al. High incidence of lymphoma in Sjögren's disease: predictors and mortality implications in a prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2025 Aug 6;45(8):184. doi: 10.1007/s00296-025-05935-y.
30. Shetler K. Management of Gastrointestinal Manifestations in Sjögren's. In: Wallace DJ, editor. *The Sjögren's Book 5*. Oxford: Oxford University Press; 2022. P. 331-337.
31. Brito-Zerny P, Kostov B, Solans R, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: Predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):348-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206418.
32. Duarte C, Ferreira RJO, Santos EJF, da Silva JAP. Treating-to-target in rheumatology: Theory and practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022 Mar;36(1):101735. doi: 10.1016/j.berh.2021.101735.
33. Brito-Zerny P, Ramos-Casals M, Benga G, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open*. 2019 Oct 28;5(2):e001064. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001064.
34. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1103-9. doi: 10.1136/ard.2009.110619.
35. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zerny P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015 Feb 20;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
36. Ture HY, Kim NR, Nam EJ. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) and Other Patient-Reported Outcomes in the Assessment of Glandular Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome. *Life (Basel)*. 2023 Sep 29;13(10):1991. doi: 10.3390/life13101991.
37. Isenberg DA. CRESS: improving the assessment of disease activity in Sjögren's syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2021 Aug;3(8):e534-e535. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00150-8.
38. Fox PC, Datile M, Atkinson JC, Macynski AA, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Mar-Apr;11(2):149-156.
39. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 16;312(3):249-58. doi: 10.1001/jama.2014.7682.
40. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Sep-Oct;14(5):555-558.
41. Price E, Rigby S, Clancy U, Venables PA. Double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998 May; 25(5):896-9.
42. Felten R, Devauchelle-Pensec V, Seror R, et al. Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar;80(3):329-338. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218467.
43. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1270-6. doi: 10.1002/art.20146.
44. Baer AN, Gottenberg JE, E St Clair W, et al. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):339-348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218599.
45. Meletis J, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Efficacy of Rituximab in Primary Sjögren's Syndrome: The TEARS Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):233-42. doi: 10.7326/M13-1085.
46. Ritter J, Chen Y, Stefansk AL, Dörner T. Current and future treatment in primary Sjögren's syndrome – A still challenging development. *Joint Bone Spine*. 2022 Nov;89(6):105406. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105406.
47. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2249-56. doi: 10.1093/rheumatology/kev257.
48. Mariette X, Barone F, Baldini C, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight*. 2022 Dec 8;7(23):e163030. doi: 10.1172/jci.insight.163030.
49. Dörner T, Posch MG, Li Y, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ianalumab, an anti-BAFF receptor monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis*. 2019 May; 78(5):641-647. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214720.
50. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet*. 2022 Jan 8;399(10320):161-171. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02251-0.
51. Dörner T, Bowman SJ, Fox R, et al. Safety and Efficacy of Ianalumab in Patients With Sjögren's Disease: 52-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2b Dose-Ranging Study. *Arthritis Rheumatol*. 2025 May;77(5):560-570. doi: 10.1002/art.43059.
52. Gottenberg JE, Sivits K, Campbell K, et al. Efficacy and Safety of nivalcalimab, an anti-FcRn monoclonal antibody, in primary Sjögren's disease: Results from a phase 2, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (DAHLLIAS). *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):240.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.10.2025/17.11.2025/20.11.2025

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.

Маслянский А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>
Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Ревматологические маски ВИЧ-инфекции. Часть 2. Мультисистемные поражения

Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С., Толбеева М.С.

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

Вторая часть лекции посвящена вопросам дифференциальной диагностики отдельных иммуновоспалительных ревматических заболеваний и синдромов, связанных непосредственно с ВИЧ-инфекцией, с акцентом на синдром восстановления иммунитета на фоне антиретровирусной терапии, дифференциальную диагностику синдрома Шегрена и диффузного интерстициального лимфоцитарного синдрома, манифестацию системной красной волчанки при ВИЧ-инфекции. Рассмотрены современная классификация поражения мышц и вопросы патогенеза васкулита у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: иммуносупрессивная терапия; антиревматические препараты; ВИЧ-инфекция; ревматические заболевания; диффузный интерстициальный лимфоцитарный синдром; синдром восстановления иммунитета; антиретровирусная терапия.

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; gigidneva@mail.ru.

Для цитирования: Гриднева ГИ, Белов БС, Аронова ЕС, Толбеева МС. Ревматологические маски ВИЧ-инфекции. Часть 2. Мульти-системные поражения. Современная ревматология. 2025;19(6):13–18. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-13-18>

Rheumatological mimickers of HIV infection. Part 2: Multisystem involvement *Gridneva G.I., Belov B.S., Aronova E.S., Tolbeeva M.S.*

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

The second part of the lecture is devoted to the issues of differential diagnosis of certain immune-inflammatory rheumatic diseases and syndromes directly associated with HIV infection, with an emphasis on immune reconstitution inflammatory syndrome during antiretroviral therapy, the differential diagnosis of Sjögren's syndrome and diffuse interstitial lymphocytic syndrome, and the manifestation of systemic lupus erythematosus in HIV infection. Modern classification of muscle involvement and issues of vasculitis pathogenesis in HIV-infected patients are considered.

Keywords: immunosuppressive therapy; antirheumatic drugs; HIV infection; rheumatic diseases; diffuse interstitial lymphocytic syndrome; immune reconstitution inflammatory syndrome; antiretroviral therapy.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; gigidneva@mail.ru

For citation: Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES, Tolbeeva MS. Rheumatological mimickers of HIV infection. Part 2: Multisystem involvement. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):13–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-13-18>

ВИЧ-инфекция – инфекционное антропонозное хроническое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [1]. Ревматологические проявления и осложнения ВИЧ-инфекции разнообразны – от неосложненного скелетно-мышечного поражения [2] до системных заболеваний соединительной ткани и тяжелой васкулопатии [3, 4]. До повсеместного использования высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ), которое началось с 1995 г. (в Российской Федерации – с 1997 г. [5]), частота таких проявлений достигала 72%. В настоящее время наиболее распространенными являются септические осложнения [6], высокой остается частота воспалительного синдрома восстановления иммунитета (СВИ) [3, 7, 8].

СВИ

В обзорной статье Е.В. Боевой и Н.А. Белякова [9] подробно рассмотрены известные на настоящий момент меха-

низмы СВИ. Предполагается, что триггерным фактором его развития является дисрегуляция иммунного ответа на воздействие антигенов, в первую очередь бактериальных, при инициации АРТ. Наиболее значимыми считаются восстановление числа иммунокомпетентных клеток, высокий уровень РНК ВИЧ, нарушение регуляторной функции лимфоцитов и их функциональное перераспределение, генетическая предрасположенность организма. Важную роль в развитии СВИ играют провоспалительные Th17-клетки и регуляторные Т-клетки (Т-рег). Избыточный воспалительный ответ в норме ограничивается Т-рег-Foxp3+CD25+CD4+ клетками. В начале АРТ, в ходе иммунной реконструкции, уменьшается количество и угнетается функция Т-рег, что приводит к неадекватности их супрессивной активности и высвобождению провоспалительных цитокинов. При этом значительный вклад в развитие СВИ вносят макрофаги и естественные киллеры (ЕК), экспрессирующие на поверхности клетки специфические молекулы, способные усиливать или подавлять их функцию. Особое место ЕК занимают в патогенезе гер-

пес-ассоциированного СВИ. В свою очередь, нарушение активности макрофагов имеет значение для развития туберкулез-ассоциированного СВИ [9].

По данным L.N. Calabrese и соавт. [7], наиболее распространенным иммуновоспалительным проявлением СВИ является саркоидоз, несколько реже встречаются аутоиммунное заболевание щитовидной железы, а также различные формы воспалительного артрита и заболевания соединительной ткани. Авторы представили результаты проспективного исследования, включавшего 395 ВИЧ-инфицированных больных, у которых в среднем через 9 мес после начала АРТ развивались указанные заболевания, носившие самоограничивающийся характер и требовавшие минимального терапевтического вмешательства. Особую роль играл отягощенный по ревматическим заболеваниям семейный анамнез или состояние «предболезни», установленное постфактум.

Диффузный интерстициальный лимфоцитарный синдром (ДИЛС) под маской синдрома Шегрена (СШ)

ДИЛС – мультисистемное, предположительно аутоиммунное нарушение, которое встречается у 5–10% лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). ДИЛС характеризуется повышенным количеством CD8+ лимфоцитов в крови, распространенной инфильтрацией CD8+ клетками тканей и органов (особенно печени, легких и желудочно-кишечного тракта, ЖКТ) и частым прогрессированием в сторону тубулоинтерстициальной нефропатии с лимфоцитарной инфильтрацией различной степени тяжести [10]. Среди ВИЧ-инфицированных лиц ДИЛС, по-видимому, более распространен у африканцев, носителей гена *HLA-DR5* [11]. ДИЛС обычно наблюдается при неконтролируемой или нелеченой ВИЧ-инфекции, но может также проявляться независимо от количества CD4+ Т-клеток [12, 13].

Вероятно, именно в связи со стойким повышением в крови числа CD8+ клеток у этих пациентов наблюдаются более медленное прогрессирование болезни в стадию СПИДа, меньшая частота оппортунистических инфекций (6–27%), более высокое содержание CD4+ Т-лимфоцитов и низкий уровень антигена P24 (белок вирусного капсида, core компонент) в периферической крови [14].

Типичными и наиболее частыми клиническими проявлениями ДИЛС считаются двусторонний отек околушных слюнных желез (ОУСЖ) и шейная лимфаденопатия. В ОУСЖ расположено несколько лимфатических узлов. При активной репликации ВИЧ происходит увеличение суммарного объема лимфоидной ткани в слюнных железах, что может привести к отеку ОУСЖ с последующим формированием лимфоэпителиальной кисты (ЛК). ЛК является доброкачественной эмбрионально-диспластической кистозной опухолью, которая чаще всего (в 3–6% случаев) встречается именно при ВИЧ-инфекции [15], иногда в начале заболевания, но чаще уже при СПИД. ЛК постепенно увеличивается и не вызывает дискомфорта, за исключением случаев присоединения вторичной инфекции, когда становится болезненной [16]. Помимо ОУСЖ, ЛК могут обнаруживаться в полости рта, миндалинах, щитовидной железе, поджелудочной железе или парабронхиально [17]. Гистологически внутренняя выстилка кисты представлена плоским или кубическим эпителием с зародышевыми центрами и существенной инфильтрацией лимфоидными клетками [18, 19]. Показано, что ЛК склонны

к малигнизации в отсутствие адекватного лечения ВИЧ-инфекции [20]. При ДИЛС с поражением слюнных и слезных желез часто возникают ксерофтальмия и ксеростомия, однако инфильтраты, состоящие из CD8+ лимфоцитов, могут обнаруживаться в легких, нервной системе, почках, печени, ЖКТ и мышцах [21].

СШ – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием широкого спектра изменений систем и органов: от изолированной железистой формы (поражение слюнных и/или слезных желез) до тяжелых системных проявлений (васкулит, полиневропатия и др.), высоким риском лимфопролиферативных осложнений [22]. Показано, что в клеточном инфильтрате слюнной железы при первичном СШ, как правило, преобладают CD4+ клетки [23]. Известно, что частота первичного СШ при ВИЧ-инфекции не превышает 0,03% [24]. Клиническая картина при СШ и ДИЛС схожа, но в отличие от ДИЛС, СШ не связан с пролиферацией CD8+ лимфоцитов и в подавляющем большинстве случаев ассоциирован с появлением ревматоидного фактора (РФ), антител (АТ) к SSA и SSB, не регрессирует при проведении АРТ [14, 25]. У 10% ВИЧ-инфицированных больных обнаруживаются лимфоцитарные очаги, представляющие собой поликлональные CD8+ Т-клеточные инфильтраты, что и является субстратом ДИЛС, но только у 0,8–1,3% из них отмечается «сухой» синдром (наиболее часто – ксеростомия, ксерофтальмия и двусторонний паротит), имитирующий СШ [26, 27].

Системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС) и ВИЧ

СКВ – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоАТ к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [28]. У ВИЧ-инфицированных больных возможно развитие клинико-лабораторных феноменов, встречающихся при СКВ: общих (лихорадка, недомогание, похудание), кожно-слизистых (дерматит лица в виде «бабочки», алопеция, кожный васкулит, афтозные язвы), мышечно-скелетных (артралгии/артрит, миалгии/миозит), неврологических (психоз, судороги, периферическая невропатия), почечных (азотемия, протеинурия, гематурия), гематологических (иммунная тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения, Кумбс-положительная гемолитическая анемия), иммунологических (повышение уровня антинуклеарного фактора и циркулирующих иммунных комплексов – ИК – в крови, гипергаммаглобулинемия, выявление АТ к фосфолипидам), отмечается также лимфаденопатия. В обзоре В. Акрам и соавт. [29] показано, что сочетание ВИЧ и СКВ встречается в 6,25% случаев. При этом, по данным разных авторов, распространенность СКВ у ЛЖВ в зависимости от географического региона и, возможно, социально-экономических факторов может быть как ниже, так и вдвое выше, чем в общей популяции [29, 30]. Известно, что у 5–23% пациентов с ВИЧ обнаруживаются антиядерные АТ [31].

Клиническое и «лабораторное» сходство ВИЧ-инфекции и СКВ не случайно. На рубеже 1990–2000-х гг. была определена и объяснена функция каталитически активных АТ, получивших название «абзимы» – АБЗ (AntiBody emZYMES), которые выявляются у больных СКВ и ВИЧ-инфицированных лиц.

К ним относятся АБЗ, гидролизующие ДНК (их следует отличать от АТ к ДНК, появляющихся реже и на сравнительно более поздних стадиях СКВ), и некоторые другие биологически активные молекулы [32]. Появление АБЗ, гидролизующих ДНК, в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных объясняется особенностями жизненного цикла ВИЧ. Вирусная ДНК интегрируется в геном клетки-хозяина с помощью специфического фермента ВИЧ-интегразы [33], АБЗ играют активную роль в гидролизе вирусной интегразы и обратной транскриптазы [32], выполняя функцию элиминации патогена.

В реальной клинической практике обнаружение антиядерных АТ часто осложняет диагностический поиск. У больных ВИЧ, не имеющих какого-либо ревматического заболевания, по крайней мере один вид АТ был выявлен в 45% случаев, антинуклеарные АТ (АНА) – в 33% и антинейтрофильные цитоплазматические АТ (АНЦА) – в 13% [34]. Частота обнаружения АНА у пациентов с ВИЧ значительно выше, чем в общей популяции, причем с широким внедрением АРТ она не изменилась. Определена обратная связь между наличием ≥ 1 АТ и количеством CD4+ лимфоцитов ($p=0,03$) [34]. АТ к кардиолипину и повышение уровня гамма-глобулинов определяются у 15–95% ВИЧ-инфицированных пациентов [29, 34]. М.М. Тлиш и соавт. [35] описали случай развития критерияльно достоверной СКВ с высокой иммунологической активностью у пациента с нелеченой ВИЧ-инфекцией, осложнившейся синдромом Лайелла вследствие лечения противотуберкулезными препаратами. Медикаментозная терапия, включая высокие дозы глюкокортикоидов (ГК), была неэффективна, состояние улучшилось лишь при проведении плазмафереза.

АФС – невоспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных АТ (к кардиолипину и β_2 -гликопротеину 1 – β_2 -ГП1) у пациентов с артериальным или венозным тромбозом и/или повторными осложнениями беременности, часто сопутствует СКВ. Вопрос манифестации АФС у ВИЧ-инфицированных, в том числе получающих АРТ, изучен недостаточно. R.J. Steve и соавт. [34] при исследовании 100 пар сывороток ВИЧ-инфицированных пациентов, которые получали различные схемы АРТ, показали значимое влияние АРТ на содержание IgG АТ к кардиолипину и общего IgG и незначимое влияние на уровень АНА, IgM и IgG АТ к β_2 -ГП1. Специфичные для СКВ АТ к двуспиральной ДНК и гипокомплементемия у ЛЖВ встречаются реже [36]. Дифференциальная диагностика при гипокомплементемии должна включать также иммунокомплексную ВИЧ-ассоциированную болезнь почек, морфологически являющуюся мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с отложением С3-компонента комплемента [37].

По мере того как ВИЧ-инфекция истощает популяцию Т-рег (CD4+), возрастает риск дебюта и прогрессирования СКВ [38–40]. АРТ, способствующая восстановлению иммунитета, также может содействовать более тяжелому течению СКВ [41]. Если диагноз СКВ был установлен до инфицирования ВИЧ, то при восстановлении числа CD4+ $>400/\text{мм}^3$, которое наблюдается уже после 2 мес постоянной АРТ, как правило, возникает обострение СКВ. По данным G. Zandman-Goddard и Y. Shoenfeld [31], СКВ дебютирует или обостряется в результате успешной АРТ обычно уже при количестве CD4+ Т-лимфоцитов $\geq 200 \text{ мм}^3$. В. О'Kelly и соавт. [41] наблюдали развитие СКВ с высокой активностью у

38-летней ВИЧ-инфицированной пациентки в период проведения АРТ. Вследствие тяжести состояния потребовалось назначение анти-В-клеточного генно-инженерного биологического препарата и высокой дозы ГК. Более того, у больных СКВ, инфицированных ВИЧ, кожно-слизистые проявления и цитопения отмечаются реже, чем в отсутствие ВИЧ [42].

ВИЧ-ассоциированный полимиозит

Вовлечение скелетных мышц может происходить на всех стадиях ВИЧ-инфекции. Поражение мышц у ВИЧ-инфицированных пациентов классифицируют следующим образом: 1) ВИЧ-ассоциированные миопатии и связанные с ними состояния, в том числе ВИЧ-полимиозит, миозит с включениями (МВ), немалиновая миопатия, ДИЛС, синдром истощения митохондрий, васкулит, миастенические синдромы и хроническая усталость; 2) мышечные осложнения антиретровирусных препаратов, включая зидовудин, и токсические митохондриальные миопатии, связанные с другими непрямыми ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) на основе нуклеозидных аналогов, синдром липодистрофии и СВИ; 3) оппортунистические инфекции и опухолевые инфильтрации скелетных мышц; 4) рабдомиолиз [43]. Самая частая «мышечная» жалоба у ВИЧ-инфицированных пациентов – чувство мышечной усталости. Она может быть следствием как собственно ВИЧ-инфекции (вирус *per se* может провоцировать непостоянные миалгии во время сероконверсии [44]), так и АРТ. Стандартом дифференциальной диагностики у таких больных является биопсия мышц, при которой в последнем случае результат будет соответствовать норме. S.C. Zell и S. Nielsen [44] наблюдали 4 пациентов, получавших АРТ в амбулаторных условиях и предъявлявших жалобы на мышечную усталость, не имевшую видимой причины. Клинические симптомы, показатели кислотно-щелочного равновесия, лактата, аминотрансфераз, триглицеридов и креатинкиназы (КК) были соотнесены с результатами микроскопии биоптатов мышц. Авторы пришли к выводу, что приобретенное митохондриальное заболевание может проявляться как системная патология с изменением биохимических показателей и мышечной усталостью, а особые метаболические нарушения и другие изменения работы органов могут предшествовать явным физическим признакам ВИЧ-миопатии с характерной гистологической картиной фиброза. Нельзя исключить, что речь идет не о разных видах поражения мышц, а о разных стадиях одного и того же процесса. При миозите, связанном с ВИЧ, помимо мышечной усталости, наблюдаются как проксимальная, так и дистальная слабость, прогрессирующая в течение недель или месяцев, и характерная клиническая и гистологическая картина МВ. У ЛЖВ с миозитом диагностику может затруднять схожесть с полимиозитом другой природы: начало в молодом возрасте, очень высокий уровень КК ($>2000 \text{ Ед/л}$) или проксимальная слабость, которая уменьшается при лечении. Однако у всех ВИЧ-положительных пациентов с миозитом в конечном счете развиваются симптомы, наиболее соответствующие МВ, включая слабость сгибателей пальцев и запястья, при гистологическом исследовании обнаруживаются вакуоли с ободком или аутоАТ к цитозольной 5'-нуклеотидазе 1А (5'-Nucleotidase, Cytosolic 1A – NT5C1A) [45]. Т.Е. Lloyd и соавт. [46] привели данные тщательного обследования 11 пациентов, включая результаты детального тестирования силы, всестороннего

анализа мышечных биоптатов и теста на АТ к NT5C1A. У этих пациентов не было достаточного числа критериев для подтверждения диагноза полимиозита или МВ: у большинства из них отмечалась проксимальная мышечная слабость, а сила отведения руки в некоторых случаях улучшилась после иммуносупрессивной терапии. Все 11 ВИЧ-положительных пациентов имели ≥ 2 из следующих типичных признаков МВ: слабость сгибателей запястья и пальцев, вакуоли с ободком при биопсии мышц и АТ к NT5C1A. Более того, почти у всех пациентов в дебюте выявлены клинические «перекрывающиеся» признаки полимиозита и МВ, но со временем они прогрессировали в характерную именно для МВ картину. Интересно, что у пациентов, наблюдавшихся проспективно, как уже упоминалось, после назначения иммуносупрессивной терапии улучшилась сила проксимального отведения верхних конечностей.

Как известно, МВ является наиболее распространенной идиопатической воспалительной миопатией (ИВМ), поражающей пожилых людей, имеет различные иммунные механизмы, а старение CD8+ лимфоцитов обсуждается как возможный механизм патогенеза этого заболевания. Предполагаемое наличие «дегенеративных» гистологических проявлений (вакуоли с ободком и агрегация белков) спровоцировало давние дебаты относительно патофизиологии МВ. В первых публикациях, посвященных этому вопросу, описание инфильтратов цитотоксических CD8+ клеток в эндомизии было подкреплено дальнейшими исследованиями клональной экспансии CD8+ лимфоцитов и репертуара рецепторов Т-клеток при МВ [47, 48]. При тщательном анализе вакуолей с ободком и их содержимого был выявлен ряд белков, ни один из которых не являлся специфичным для МВ [49]. Тем не менее существует единое мнение, что само наличие вакуолей с ободком (как при МВ) и их специфические морфологические особенности свидетельствуют о дефектных макроаутофагических путях. Таким образом, была выдвинута гипотеза о наличии дефектного механизма репликации митохондриальной ДНК в мышцах при МВ, что приводит к ускоренному старению, вызванному хроническим воспалением [49]. Другие авторы предполагают, что накоплению поврежденных митохондрий, характерному для МВ, способствует нарушенная лизосомальная функция при увеличении количества митохондрий [50, 51].

ИВМ характеризуется четкой гистологической картиной, основными признаками которой являются митохондриальная дисфункция и мышечные инфильтраты, состоящие из расширенной цитотоксической популяции CD8+ Т-клеток [50, 52]. В отличие от МВ, повреждение мышц, вызванное НИОТ, сопровождается подострой болезненной миопатией и повышенным уровнем КК [53]. Эти клинические проявления необычны для МВ. Аналогичным образом, при миопатии, связанной с НИОТ, отсутствуют и значительное воспаление мышц, и характерная гистохимическая картина. Таким образом, постепенное изменение клинического фенотипа с полимиозитоподобного на МВ-подобный сопровождается хронической стимуляцией адаптивной иммунной системы, что в итоге приводит к истощенному иммунному фенотипу, который расценивается как иммунное старение [43, 54].

Васкулиты и ВИЧ

Системные васкулиты (СВ) — группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является вос-

паление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [55]. Васкулит при ВИЧ-инфекции развивается примерно в 1% случаев и морфологически наиболее часто представлен IgA-васкулопатией. Важно, что СВ при ВИЧ в сочетании с характерной для СПИДа гиперкоагуляцией являются первостепенными патогенетическими механизмами развития инсульта у ЛЖВ, тогда как в общей популяции инсульт чаще всего имеет атеротромботическое или эмболическое происхождение [27, 55]. АНЦА обнаруживаются при ВИЧ-инфекции в 13–83% случаев в отсутствие клинических признаков васкулита. Описаны лишь единичные случаи развития критерияльно достоверного АНЦА-позитивного васкулита на фоне АРТ [56–58]. Преобладающими механизмами его патогенеза принято считать прямое действие ВИЧ на эндотелий сосудов, инфильтрацию стенок сосудов ИК, постоянную стимуляцию иммунной системы, связанное с АРТ токсическое воздействие и/или СВИ [59].

Согласно общепринятой классификации (в зависимости от преобладающего калибра вовлеченных сосудов) при ВИЧ-инфекции выделяют следующие *типы СВ*:

1) с поражением мелких сосудов: лейкоцитокластический васкулит, ассоциированный с некоторыми видами АРТ; криоглобулинемический васкулит (чаще на фоне коинфекции вирусом гепатита С); васкулит с поражением *vasa vasorum* и *vasa nervorum*, а также васкулит центральной нервной системы (чаще у африканцев при низком числе CD4+ Т-клеток и при СВИ);

2) с вовлечением сосудов среднего калибра: узелковый полиартериит (УП), связанный с ВИЧ, который клинически отличается от классического типа, встречающегося, например при гепатите В, возникающий независимо от количества CD4+ Т-лимфоцитов. При связанном с ВИЧ УП-подобном синдроме преимущественно поражаются опорно-двигательный аппарат, нервы и кожа. Вовлечение почечных, легочных и желудочно-кишечных артерий встречается реже и протекает легче. Синдром Кавасаки с поражением коронарных артерий описан у ЛЖВ на поздних стадиях заболевания и во время СВИ. Критерияльно достоверная болезнь Бехчета наиболее часто отмечается при высокой вирусной нагрузке (ВН) и низком количестве CD4+ клеток, а ремиссия наступает в результате эффективной АРТ [29];

3) с поражением крупных сосудов на фоне ВИЧ. Развивается независимо от числа CD4+ клеток и ВН, имеет клиническую картину, аналогичную артерииту Такаюсу. Основным гистологическим признаком является васкулит *vasa vasorum* и адвентициального слоя. Множественные аневризмы и окклюзии сосудов присутствуют в нетипичных местах и обычно вызывают больше осложнений, чем артериит Такаюсу [59].

Заключение

Дифференциальная диагностика ревматологических мажорных, связанных непосредственно с ВИЧ-инфекцией и ее лечением, требует достаточной квалификации и значительной осторожности как ревматолога, так и инфекциониста. Патологические состояния, соответствующие критериям ревматических заболеваний, верифицируемые через 6–9 мес после начала АРТ, с большой долей вероятности развиваются в рамках СВИ и, как правило, характеризуются

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

мягким течением. Дифференцировать ДИЛС от СШ наиболее точно помогает гистологическое исследование, поскольку клеточный инфильтрат при ДИЛС состоит преимущественно из CD8+, а при СШ – преимущественно из CD4+ лимфо-

цитов. Общие черты клинической картины, частое выявление аутоАТ и снижение уровня комплемента делают обязательным проведение дифференциальной диагностики СКВ и ВИЧ-инфекции, а также СКВ и СВИ.

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

- Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984 May; 224(4648):500-3. doi: 10.1126/science.6200936.
- Гриднева ГИ, Белов БС. Актуальные вопросы ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология*. 2021;15(6):7-12.
- Gridneva GI, Belov BS. Current issues in the management of patients with HIV infection and rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):7-12. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-7-12.
- Zhang X, Li H, Li T, et al. Distinctive rheumatic manifestations in 98 patients with human immunodeficiency virus infection in China. *J Rheumatol*. 2007 Aug;34(8):1760-4.
- Christoforidou A, Galanopoulos N. Diffuse connective tissue disorders in HIV-infected patients. *Mediterr J Rheumatol*. 2018 Sep;29(3):148-55. doi:10.31138/mjr.29.3.148.
- Кравченко АВ, Юрин ОГ, Беляева ВВ, Покровский ВВ. Лечение инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2009;81(4):64-8.
- Kravchenko AV, Yurin OG, Belyaeva VV, Pokrovskiy VV. Treatment of HIV infection in the Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009;81(4):64-8. (In Russ.).
- Marquez J, Restrepo CS, Candia L, et al. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):741-6.
- 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.
- Yang JJ, Tsai MS, Sun HY, et al. Autoimmune diseases-related arthritis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Apr; 48(2):130-6. doi: 10.1016/j.jmii.2013.08.002.
- Боева ЕВ, Беляков НА. Синдром восстановления иммунитета. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(2):139-49.
- Boeva EV, Belyakov NA. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Infektsiya i immunitet*. 2018;8(2):139-49. (In Russ.).
- Cherif I, Tsevi YM, Bawe LD, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy alone in the treatment of diffuse lymphocytic infiltration syndrome in an ivoirian patient living with HIV: a case report. *Med Trop Sante Int*. 2021 Aug 20; 1(3):mtsbulletin.2021.118. doi: 10.48327/mtsbulletin.2021.118.
- Oksenhendler E, Autran B, Gorochov G, et al. CD8 lymphocytosis and pseudotumoral splenomegaly in HIV infection. *Lancet*. 1992 Jul; 340(8813):207-8. doi: 10.1016/0140-6736(92)90471-e.
- Pedaprotu AS, Jajoo S, Mahakalkar C, et al. Navigating Parotid Lymphoepithelial Cysts in HIV Patients: A Tale of Two Distinct Scenarios. *Cureus*. 2023 Dec;15(12):e50399. doi:10.7759/cureus.50399.
- Tripathi AK, Gupta N, Ahmad R, et al. HIV disease presenting as parotid lymphoepithelial cysts: a presumptive diagnosis of diffuse infiltrative lymphocytic syndrome (DILS). *J Assoc Physicians India*. 2004 Nov;52:921-3.
- Ghrenassia E, Martis N, Boyer J, et al. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 May;59:19-25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.01.010.
- Vargas PA, Mauad T, Böhm GM, et al. Parotid gland involvement in advanced AIDS. *Oral Dis*. 2003 Mar;9(2):55-61. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.02868.x.
- Liao Y, Li YJ, Hu XW, et al. Benign lymphoepithelial cyst of parotid gland without human immunodeficiency virus infection: A case report. *World J Clin Cases*. 2023 Feb;11(4):931-7. doi:10.12998/wjcc.v11.i4.931.
- Sekikawa Y, Hongo I. HIV-associated benign lymphoepithelial cysts of the parotid glands confirmed by HIV-1 p24 antigen immunostaining. *BMJ Case Rep*. 2017 Sep;2017:bcr2017221869. doi:10.1136/bcr-2017-221869.
- Mandel L, Hong J. HIV-associated parotid lymphoepithelial cysts. *J Am Dent Assoc*. 1999 Apr;130(4):528-32. doi:10.14219/jada.archive.1999.0247
- Joshi J, Shah S, Agarwal D, Khasgiwal A. Benign lymphoepithelial cyst of parotid gland: Review and case report. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018 Jan;22:91-7. doi:10.4103/jomfp.JOMFP_252_17.
- Shanti RM, Aziz SR. HIV-associated salivary gland disease. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009 Aug;21(3):339-43. doi:10.1016/j.coms.2009.04.002.
- Кувардин ЕС, Григорьева ИН, Бехтерева ИА и др. Клеточный состав воспалительных инфильтратов малой слюнной железы как дополнительный диагностический критерий первичного синдрома Шегрена. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59(4):434-41.
- Kuvaridin ES, Grigor'eva IN, Bekhtereva IA, et al. Cellular composition of the minor salivary gland inflammatory infiltrates as an additional diagnostic criterion for primary Sjögren's syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(4):434-41. (In Russ.).
- Хван ЮИ, Торгашина АВ. Эволюция международных классификационных критериев синдрома Шегрена. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):650-7.
- Khvan YuI, Torgashina AV. The evolution of international classification criteria for Sjögren's syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2023;61(6):650-7. (In Russ.).
- Blokland SLM, Hillen MR, Kruize AA, et al. Increased CCL25 and T helper cells expressing CCR9 in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome: potential new axis in lymphoid neogenesis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Oct;69(10):2038-51. doi: 10.1002/art.40182.
- Yang JJ, Tsai MS, Sun HY, et al. Autoimmune diseases-related arthritis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Apr; 48(2):130-6. doi: 10.1016/j.jmii.2013.08.002.
- Каневская МЗ. Ревматологические синдромы при ВИЧ-инфекции. *Клиническая медицина*. 2014;92(12):12-9.
- Kanevskaya MZ. Rheumatological syndromes in HIV-infection. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;92(12):12-9. (In Russ.).
- McArthur CP, Africa CW, Castellani WJ, et al. Salivary gland disease in HIV/AIDS and primary Sjögren's syndrome: analysis of collagen I distribution and histopathology in American and African patients. *J Oral Pathol Med*. 2003 Oct;32(9):544-51. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00159.x.
- 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.
- Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113.
- Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus. In: Nasonov EL, editor. *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113.
- Akram B, Khan M, Humphrey MB. HIV-Associated Rheumatic Diseases: A Narrative Review. *J Clin Rheumatol*. 2024 Mar;30(2):e42-e45. doi: 10.1097/RHU.0000000000002028.
- Lebrun D, Hentzien M, Cuzin L, et al. Epidemiology of autoimmune and inflammatory diseases in a French nationwide HIV cohort. *AIDS*. 2017 Sep;31(15):2159-66. doi: 10.1097/QAD.0000000000001603.
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2002 Dec;1(6):329-37. doi:10.1016/s1568-9972(02)00086-1.
- Nevisky GA. Immune Response and Production of Abzymes in Patients with Autoimmune and Neurodegenerative Diseases. *Biochemistry (Mosc)*. 2025 Jan;90:373-400. doi: 10.1134/S0006297924604167.

33. Iordache L, Bengoufa D, Taulera O, et al. Nonorgan-specific autoantibodies in HIV-infected patients in the HAART era. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(10):e6230. doi:10.1097/MD.0000000000006230.
34. Steve RJ, Alex D, Yesudhasan BL, et al. Autoantibodies Among HIV-1 Infected Individuals and the Effect of Anti-Retroviral Therapy (ART) on It. *Curr HIV Res*. 2021;19(3):277-85. doi:10.2174/1570162X19666210217120337.
35. Тлиш ММ, Наатыж ЖЮ, Кузнецова ТГ, Горodin ВН. Особенности дерматологической патологии на фоне ВИЧ-инфекции. Терапевтический архив. 2019;91(11):10-4. Tlish MM, Naatyzh ZhYu, Kuznetsova TG, Gorodin V. Features of dermatological pathology on the background of HIV-infection. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(11):10-4. (In Russ.).
36. Nguyen BY, Reveille JD. Rheumatic manifestations associated with HIV in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Jul;21(4):404-10. doi:10.1097/BOR.0b013e32832c9d04.
37. Kawakita C, Kinomura M, Otaka N, et al. HIV-associated Immune Complex Kidney Disease with C3-dominant Deposition Induced by HIV Infection after Treatment of IgA Nephropathy. *Intern Med*. 2019 Oct;58(20):3001-7. doi:10.2169/internalmedicine.2439-18.
38. Naovarar BS, Reveille JD, Salazar GA, et al. Systemic lupus erythematosus in the setting of HIV-1 infection: a longitudinal analysis. *Clin Rheumatol*. 2020 Feb;39(2):413-8. doi:10.1007/s10067-019-04867-w.
39. Торгашина АВ, Соловьев СК. Особенности Т-регуляторных клеток у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2018;12(4):9-15. Torgashina AV, Solov'ev SK. Specific features of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):9-15. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2018-4-9-15.
40. Liao HY, Tao CM, Su J. Concomitant systemic lupus erythematosus and HIV infection: A rare case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e9337. doi:10.1097/MD.0000000000009337.
41. O'Kelly B, McNally C, McConkey S, Durcan L. HIV and systemic lupus erythematosus: where immunodeficiency meets autoimmunity. *Lupus*. 2020 Aug;29(9):1130-2. doi:10.1177/0961203220934851.
42. 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.
43. Nelke C, Kleefeld F, Preusse C, et al. Inclusion body myositis and associated diseases: an argument for shared immune pathologies. *Acta Neuropathol Commun*. 2022 Jun;10(1):84. doi:10.1186/s40478-022-01389-6.
44. Zell SC, Nielsen S. Clinical correlates to muscle biopsy findings in HIV patients experiencing fatigue: a case series. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2002 Summer;1(3):90-4. doi:10.1177/154510970200100303.
45. Carroll MB, Holmes R. Dermatomyositis and HIV infection: case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2011 May;31(5):673-9. doi:10.1007/s00296-009-1231-x.
46. Lloyd TE, Pinal-Fernandez I, Michelle EH, et al. Overlapping features of polymyositis and inclusion body myositis in HIV-infected patients. *Neurology*. 2017 Apr;88(15):1454-60. doi:10.1212/WNL.0000000000003821.
47. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. IV: cell-mediated cytotoxicity and muscle fiber necrosis. *Ann Neurol*. 1988 Feb;23(2):168-73. doi:10.1002/ana.410230210.
48. Grady BPX, Nanlohy NM, van Baarle D. HCV mono-infection and HIV/HCV coinfection enhance T-cell immune senescence in injecting drug users early during infection. *Immun Ageing*. 2016 Mar;13:10. doi:10.1186/s12979-016-0065-0.
49. Güttsches AK, Brady S, Krause K, et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2017 Feb;81:227-39. doi:10.1002/ana.248471.
50. Hedberg-Oldfors C, Lindgren U, Basu S, et al. Mitochondrial DNA variants in inclusion body myositis characterized by deep sequenc-
- ing. *Brain Pathol*. 2021 May;31(3):e12931. doi:10.1111/bpa.12931.
51. Nogalska A, D'Agostino C, Cacciottolo M, et al. Abnormalities of mitophagy in sporadic inclusion-body myositis (s-IBM) muscle fibers. *Neurology*. 2014;82(10):P3.288. doi:10.1212/WNL.82.10_supplement.P3.288.
52. Lindgren U, Roos S, Hedberg Oldfors C, et al. Mitochondrial pathology in inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(4):281-8. doi:10.1016/j.nmd.2014.12.010.
53. Gardner K, Hall PA, Chinnery PF, Payne BA. HIV treatment and associated mitochondrial pathology: review of 25 years of in vitro, animal, and human studies. *Toxicol Pathol*. 2014 Jul;42(5):811-22. doi:10.1177/0192623313503519.
54. Nelke C, Dziewas R, Minnerup J, et al. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence. *EBioMedicine*. 2019 Nov;49:381-8. doi:10.1016/j.ebiom.2019.10.034.
55. Vega LE, Espinoza LR. Vasculitides in HIV Infection. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Aug;22(10):60. doi:10.1007/s11926-020-00945-0.
56. Vornicu A, Obri c B, Sorohan B, et al. ANCA-associated vasculitis in a HIV-infected patient: a case-based review. *BMC Nephrol*. 2023 Jul;24(1):210. doi:10.1186/s12882-023-03244-9.
57. De Paoli MC, Moretti D, Scolari Pasinato CM, Buncuga MG. Henoch-Schönlein purpura in a cocaine consumer man with HIV infection and ANCA-p positivity. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(4):245-8.
58. Monteiro EJ, Caron D, Balda CA, et al. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in an HIV positive patient: case report. *Braz J Infect Dis*. 2006 Feb;10(1):55-8. doi:10.1590/s1413-86702006000100011.
59. Гриднева ГИ, Белов БС, Аронова ЕС. ВИЧ-инфекция и аутоиммунные болезни: современное состояние проблемы. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2025;17(1):7-18. Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. HIV-infection and rheumatic diseases: the current state of the problem. *VICH-infekciya i immunosupressii*. 2025;17(1):7-18. (In Russ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.05.2025/15.07.2025/29.07.2025

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 №PK 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>

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Толбева М.С. <https://orcid.org/0000-0002-0449-2685>

Рекомендации Американской коллегии ревматологии 2025 г. по лечению системной красной волчанки без поражения почек

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

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

В статье представлены новые рекомендации Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) 2025 г. по лечению системной красной волчанки (СКВ) без поражения почек с комментариями ведущих экспертов по СКВ – сотрудников ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Ключевые слова: рекомендации Американской коллегии ревматологии; системная красная волчанка без поражения почек; лечение.
Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для цитирования: Асеева ЕА, Соловьев СК, Плетнев ЕА, Дацина АВ. Рекомендации Американской коллегии ревматологии 2025 г. по лечению системной красной волчанки без поражения почек. Современная ревматология. 2025;19(6):19–24. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-19-24>

American College of Rheumatology 2025 guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus without renal involvement

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

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

The article presents the new 2025 guidelines of the American College of Rheumatology (ACR) for the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) without renal involvement, with commentary from leading SLE experts — staff members of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Keywords: American College of Rheumatology guidelines; systemic lupus erythematosus without renal involvement; treatment.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

For citation: Aseeva EA, Soloviev SK, Pletnev EA, Dacina AV. American College of Rheumatology 2025 guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus without renal involvement. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):19–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-19-24>

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1].

В ноябре 2024 г. на конференции ACR (American College of Rheumatology), которая проходила в Вашингтоне, были обсуждены новые рекомендации по диагностике и лечению СКВ с поражением и без поражения почек. Рекомендации ACR по лечению СКВ без патологии почек стали доступны только весной 2025 г. [2]. Ниже мы приводим адаптированный перевод данных рекомендаций и комментарии российских экспертов.

Цели лечения СКВ включают достижение и поддержание ремиссии или низкой активности заболевания, снижение смертности, а также уменьшение токсических эффектов.

Для лечения СКВ рекомендовано универсальное применение гидроксихлорохина (ГКХ), минимизация использования глюкокортикоидов (ГК), а также раннее назначение синтетических иммуносупрессивных препаратов и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Отдельно подчеркивается важность совместного принятия решений врачом и пациентом, поскольку выбор терапии зависит от множества факторов.

Все решения относительно лечения должны быть персонализированы и учитывать предпочтения пациента. Одной из возможных проблем в реализации рекомендаций может быть ограничение доступности диагностических методов, консультаций узких специалистов, процедур и лекарственных средств. В случаях, если рекомендованная терапия недоступна, плохо переносится или нежелательна для пациента, следует обсудить и обосновать альтернативные варианты лечения. Приветствуется совместная работа ревматологов с другими специалистами.

Мониторинг

У пациентов с СКВ рекомендуется регулярно оценивать активность заболевания, включая периоды изменения клинического состояния или терапии, направленной на лечение СКВ.

Оценивать необратимые повреждения органов следует не реже 1 раза в год.

Сопутствующая патология и мониторинг факторов риска

Всем пациентам с СКВ должны проводиться скрининг, мониторинг и лечение сопутствующих заболеваний, связанных с СКВ и ее терапией, включая инфекции, сердечно-сосудистую патологию, повреждения костей и суставов, онкологические заболевания, репродуктивные осложнения, а также определение антифосфолипидных антител.

Цели лечения

Целью лечения СКВ должен быть оптимальный контроль заболевания (достижение ремиссии или низкой активности заболевания) для улучшения долгосрочных клинических исходов.

Рекомендации по лекарственной терапии

Рекомендуется своевременное назначение ГК для быстрого контроля острого воспаления с использованием минимально эффективной дозы и кратчайшего курса терапии, а также раннее начало иммуносупрессивных препаратов для снижения риска токсичности, связанной с применением ГК.

Терапия ГК

Пациентам с СКВ при обострениях, сопровождающихся угрозой повреждения органов или угрозой жизни, условно рекомендуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 250–1000 мг в течение 1–3 дней с последующим постепенным снижением дозы пероральных ГК вместо монотерапии высокими дозами пероральных ГК без пульс-терапии.

Пациентам с СКВ при контролируемом течении заболевания на фоне приема преднизолона в дозе >5 мг/сут *настоятельно* рекомендуется снижать дозу преднизолона до ≤ 5 мг/сут (а в идеале – до полной отмены) в течение 6 мес.

Пациентам с СКВ со стойкой ремиссией на фоне приема преднизолона ≤ 5 мг/сут условно рекомендуется медленное снижение дозы вплоть до полной отмены препарата.

Пациентам, у которых невозможно снизить дозу преднизолона до ≤ 5 мг/сут, условно рекомендуется инициировать или усилить иммуносупрессивную терапию.

Терапия ГКХ

Пациентам с СКВ *настоятельно* рекомендуется рутинное назначение ГКХ при отсутствии противопоказаний.

Пациентам с СКВ условно рекомендуется продолжать терапию ГКХ бессрочно, даже при достижении стойкой ремиссии.

Пациентам с СКВ, получающим терапию ГКХ, условно рекомендуется поддерживать его среднесуточную дозу на уровне ≤ 5 мг/кг массы тела с целью минимизации риска развития ретинальной токсичности; кратковременное применение более высоких доз (5–6,5 мг/кг/сут) может быть обоснованным на начальном этапе терапии или для контроля заболевания.

Иммуносупрессивная терапия

Пациентам с СКВ при стойкой клинической ремиссии или низкой активности заболевания рекомендуется посте-

пенное снижение дозы иммуносупрессивных препаратов после 3–5 лет лечения вплоть до полной отмены.

Комментарии. Цели лечения СКВ сформулированы еще в 2014 г. R.F. van Vollenhoven и представлены в виде концепции «Лечение СКВ до достижения цели» [3, 4]. С этого времени они совершенствуются, пересматривается стратегия, проводится работа над ошибками [5], разрабатываются дефиниции низкой активности – LLDA (Lupus Low Disease Activity State) [6] и ремиссии по DORIS (Definitions Of Remission In Systemic Lupus Erythematosus) [7]. Так, о назначении ГК в случае необходимости и как можно более раннем снижении их дозы и отмене международные эксперты настойчиво заговорили относительно недавно [8]. В рекомендациях ACR эта тема развивается и предлагается использовать пульс-терапию метилпреднизолоном вместо монотерапии высокими дозами пероральных ГК, четко обозначены сроки достижения среднесуточной дозы преднизолона ≤ 5 мг в течение 6 мес при обострении/дебюте СКВ. Это крайне важно, поскольку четко указана длительность терапии ГК. Не менее полезная рекомендация касается терапии ГКХ, который в Российской Федерации принимают 40–60% пациентов с СКВ. Нередко, общаясь с пациентами, можно услышать, что врач отменил ГКХ в связи с катарактой. Хотелось бы особо подчеркнуть, что катаракта ассоциирована с приемом ГК, особенно при длительной или высокодозной терапии. ГКХ же может вызывать ретинопатию. Токсическое воздействие ГКХ на сетчатку является в значительной степени дозозависимым. Частота возникновения ретинопатии при использовании ГКХ в дозе $<6,5$ мг/кг «идеальной» массы тела незначительна [9]. Превышение рекомендованной суточной дозы резко увеличивает риск развития ретинопатии. Это все **необходимо** объяснять пациенту, но и врач должен быть осведомлен о механизмах действия и неблагоприятных реакциях препарата. Не меньшее значение имеет точное определение продолжительности иммуносупрессивной терапии (не менее 3–5 лет с последующей отменой).

Общие принципы терапии

Пациенты с симптомами активной СКВ нуждаются в своевременной диагностике и назначении лечения, при этом выбор тактики терапии и ее интенсивность определяются степенью активности заболевания.

При вовлечении нескольких органов и систем на момент дебюта или обострения СКВ терапия должна быть направлена на все клинические проявления, но в первую очередь – на сопряженные с наибольшим риском необратимого повреждения.

При наличии связанной с СКВ угрозы жизни или угрозы повреждения органов лечение следует начинать безотлагательно с применением интенсивной терапии (например, пульс-терапии/высокими дозами ГК в сочетании с иммуносупрессивными препаратами), с учетом возможности комбинированной терапии, поскольку клиническая ситуация может препятствовать проведению последовательного лечения. Выбор конкретной схемы терапии должен зависеть от тяжести состояния и предпочтений пациента.

При необходимости назначения лекарственных препаратов, процедур или хирургических вмешательств, выходящих за рамки ревматологической практики, решение об их использовании должно приниматься на основании мультидисциплинарного обсуждения с участием ревматолога и профильных специалистов / врачей, выполняющих соответствующие процедуры / хирургов.

При наличии клинических или серологических признаков, указывающих на дополнительное заболевание или перекрестный синдром с СКВ (например, наличие антител к аквапорию 4 у пациента с установленной СКВ и впервые возникшим поперечным миелитом или невритом зрительного нерва), терапия при необходимости должна быть скорректирована с учетом ведущего патологического процесса и с учетом мнения соответствующих профильных специалистов.

При сохраняющейся активности СКВ с вовлечением любой системы органов, резистентной к первоначальной терапии, настоятельно рекомендуется усиление терапии.

Комментарии. Хотя общие принципы терапии достаточно ясны, они не всегда выполняются в условиях Российской Федерации. Нередко, анализируя медицинские документы из других учреждений или общаясь с больными СКВ на приеме, мы замечаем, что назначенная терапия не соответствует проявлениям болезни, которые имеются у пациента. Так, бывают случаи использования в дебюте заболевания сверхвысоких доз ГК (60 мг/сут) при волчаночном артрите, поражении кожи и иммунологических нарушениях или монотерапии ГК без добавления иммуносупрессивных препаратов и ГКХ при активном волчаночном нефрите. Безусловно, важным является привлечение смежных специалистов к лечению пациентов с СКВ, особенно с необычным поражением кожи, кардиологическими заболеваниями или поражением нервной системы.

Гематологические проявления

Лейкопения

При бессимптомной нейтропении и/или лимфопении (абсолютное число клеток <1000/мкл), обусловленной СКВ, условно не рекомендуется начинать иммуносупрессивную терапию (ГК, синтетические иммуносупрессанты или ГИБП) при отсутствии других проявлений активности заболевания.

Тромбоцитопения

При хронической бессимптомной тромбоцитопении (<30 тыс/мкл), обусловленной СКВ, условно рекомендуется начинать лечение ГК в сочетании с дополнительной терапией: кофетила микофенолат (ММФ), азатиоприн (АЗА), ингибиторы кальциневрина, анти-CD20-препараты, белимуаб (БЛМ) и/или внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), а не проводить наблюдение или начинать лечение с монотерапии ГК.

Тромбоцитопения

При симптоматической тромбоцитопении (при выраженном кровотечении), обусловленной СКВ, условно рекомендуется инициировать терапию ГК с добавлением ВВИГ и/или анти-CD20-препаратов, а не рассматривать синтетические иммуносупрессанты.

Гемолитическая анемия

При симптоматической аутоиммунной гемолитической анемии (например, при ишемических проявлениях и/или гемодинамической нестабильности), обусловленной СКВ, условно рекомендуется начинать терапию ГК с добавлением ВВИГ и/или анти-CD20-препаратов, а не рассматривать синтетические иммуносупрессанты.

Комментарии. Интересные подходы предложены для ведения пациентов с гематологическими нарушениями. Так, лечение нейтропении и лимфопении не проводится до уровня <1000/мкл, если нет других признаков. А при тромбоцитопении <30 тыс/мкл

не рекомендуется монотерапия ГК, что опять-таки не укладывается в сложившиеся стереотипы. Очень любопытен подход к лечению гемолитической анемии — сочетание ГК с ВВИГ или анти-CD20-препаратами.

Нейропсихические проявления

Тяжелые нейропсихические синдромы

При неврите зрительного нерва при СКВ, или делирии при СКВ, или множественном мононеврите при СКВ условно рекомендуется начинать лечение с пульс-терапии либо высоких доз ГК с последующим снижением дозы в сочетании с иммуносупрессивной терапией, включая ММФ внутривенное (в/в) введение циклофосамида (ЦФ) или анти-CD20-препаратов, а не с монотерапии высокими дозами ГК или только пульс-терапии.

При волчаночном миелите условно рекомендуется начинать лечение не с пульс-терапии или высоких доз ГК в сочетании с в/в введением ЦФ, а с пульс-терапии или высоких доз ГК в комбинации с другими (не ЦФ) иммуносупрессивными препаратами.

При волчаночном психозе условно рекомендуется комбинированная терапия с использованием антипсихотических препаратов в сочетании с ГК, ММФ, в/в введением ЦФ или анти-CD20-препаратов, а не применение только антипсихотических средств.

При судорогах, обусловленных СКВ, условно рекомендуется комбинированная терапия противосудорожными препаратами в сочетании с ГК, ЦФ, ММФ, АЗА и/или анти-CD20-препаратами, а не применение только противосудорожных средств.

Когнитивные нарушения

При когнитивных нарушениях или снижении когнитивных функций, обусловленных СКВ и подтвержденных нейропсихологическим тестированием, условно не рекомендуется добавлять иммуносупрессивную терапию (включая ГК) к когнитивной терапии, следует назначать только когнитивную терапию.

Комментарии. При поражении нервной системы четко обозначен подход к проведению комбинированной терапии ГК, иммуносупрессантами и анти-CD20-препаратами. Это практически прорыв в лечении такого сложного фенотипа СКВ, поскольку ранее применение анти-CD20-препаратов рассматривалось как терапия отчаяния. Когнитивные расстройства чаще связаны уже с необратимыми повреждениями органов и возникают вследствие поражения центральной нервной системы (ЦНС). Поэтому при возникновении этих проявлений на фоне длительного течения СКВ, безусловно, требуется не усиление терапии основного заболевания, а использование симптоматических средств. Следует отметить, что при развитии тяжелого поражения ЦНС у девушек и молодых женщин терапия высокими дозами ЦФ должна быть ограничена, а анти-CD20-препараты следует использовать более широко.

Поражение кожи и слизистых оболочек

Пациенты с СКВ должны быть информированы о необходимости защиты от ультрафиолетового излучения с целью снижения риска кожной сыпи и возможного обострения заболевания и обучены использованию солнцезащитных кремов и других методов.

Начальная терапия кожной волчаночной сыпи (в дополнение к приему ГКХ) должна включать местное лечение, в том числе ГК и/или ингибиторами кальциневрина; начальная терапия также может состоять из курса внутривенного введения ГК под контролем дерматолога и/или короткого курса приема пероральных ГК.

Острая, подострая и хроническая кожная волчанка

При легкой сохраняющейся кожной волчанке, несмотря на лечение ГКХ и/или местными препаратами, условно рекомендуется модифицировать противомаларийную терапию (добавить хинакрин или перейти на хлорохин) вместо подключения иммуносупрессивного препарата.

При сохраняющейся кожной волчанке среднетяжелого течения, рефрактерной к местной и противомаларийной терапии и/или пероральным ГК, требующей эскалации терапии, условно рекомендуется добавить к терапии метотрексат (МТ), ММФ, анифролумаб и/или БЛМ.

При сохраняющейся кожной волчанке среднетяжелого течения, рефрактерной к местным средствам, противомаларийным, синтетическим иммуносупрессивным препаратам и/или ГИБП, требующей эскалации терапии, условно рекомендуется добавить к лечению леналидомид.

Буллезная красная волчанка

При сохраняющейся буллезной волчанке легкого течения, несмотря на лечение местными средствами и противомаларийными препаратами, условно рекомендуется добавление к терапии дапсона вместо начала терапии пероральными ГК.

При умеренно тяжелом течении буллезной волчанки, рефрактерной к местным препаратам, противомаларийным средствам и/или пероральным ГК, требующей эскалации терапии, условно рекомендуется добавление синтетического иммуносупрессивного препарата (ММФ, МТ, АЗА) и/или анти-CD-20-препарата.

Волчанка «обморожения»

При волчанке «обморожения», сохраняющейся, несмотря на симптоматическую, местную и противомаларийную терапию (включая хинакрин), условно рекомендуется добавление пентоксифиллина, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил) и/или блокаторов кальциевых каналов (нифедипин) вместо начала иммуносупрессивной терапии.

Лейкоцитокластический васкулит

При сохраняющемся кожном васкулите легкого течения, несмотря на местную и противомаларийную терапию, условно рекомендуется назначение дапсона или колхицина вместо начала иммуносупрессивной терапии, включая пероральные ГК.

Комментарии. Поражение кожи — наиболее частое проявление при СКВ [10, 11]. По последним данным, в основе патогенеза кожных симптомов СКВ значимую роль играет интерферон типа I [10, 11]. В связи с этим неудивительно быстрое введение в рекомендации по лечению СКВ анифролумаба — блокатора рецептора к интерферону I типа [8]. Ранние рекомендации по использованию ГКХ в сочетании с ГК и цитостатиками не всегда приводили к желаемому результату. И только введение в реальную клиническую практику в 2012 г. БЛМ несколько улучшило лечение больных СКВ с поражением кожи, суставов и иммунологической активностью [12]. Поскольку сотрудники ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии

им В.А. Насоновой» участвуют в разработке самых передовых технологий лечения системных ревматических заболеваний, они имеют значительный опыт применения при СКВ БЛМ и анифролумаба. На этом основании мы можем смело утверждать, что использование анифролумаба дает более быстрый эффект при кожных проявлениях СКВ начиная с 3-го месяца терапии, в то время как БЛМ более эффективен при волчаночном артрите [13–15]. К сожалению, в реальной клинической практике Российской Федерации для лечения кожных форм СКВ не доступны ингибиторы кальциневрина и дапсон, мы рассчитываем, что в ближайшем будущем эти средства начнут применяться.

Серозит

Плевроперикардит

При волчаночном плевроперикардите условно рекомендуется начинать терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), колхицином или их комбинацией с низким порогом перехода к терапии ГК вместо инициации исключительно терапии ГК.

При сохраняющихся/рецидивирующих эпизодах волчаночного плевроперикардита, рефрактерных к лечению ГКХ, НПВП, колхицином и/или ГК, требующих эскалации терапии, условно рекомендуется проведение терапии синтетическими иммуносупрессивными препаратами (ММФ, АЗА) или ГИБП.

Комментарии. Очень много неожиданного содержится в новых рекомендациях АСР, в том числе в отношении лечения серозита: ГК — в крайнем случае, на первом месте стоят НПВП и колхицин или их комбинация.

Скелетно-мышечные проявления

В качестве начальной терапии острых или рецидивирующих приступов воспалительного артрита у пациентов с СКВ может быть назначен курс НПВП или ограниченный курс пероральных ГК в рамках ожидания эффекта от рекомендованной долгосрочной терапии.

Артрит

При персистирующем или рецидивирующем артрите при СКВ на фоне приема ГКХ (независимо от предшествующего или текущего применения НПВП или краткосрочной терапии ГК) условно рекомендуется начальная терапия МТ, ММФ или АЗА с низким порогом для добавления или замены на БЛМ или анифролумаб при недостаточном эффекте вместо начальной терапии ГИБП.

Комментарии. Многие годы в клинической практике ревматологов в Российской Федерации СКВ и НПВП были несовместимы. Однако, согласно новым рекомендациям АСР, лечение волчаночного артрита, как и любого воспалительного заболевания суставов, следует начинать с назначения НПВП, что, безусловно, уменьшает риск раннего развития необратимых повреждений органов. Рекомендации по лечению поражения суставов при СКВ немногим отличаются от рекомендаций по лечению ревматоидного артрита, только в перспективе — применение других ГИБП.

Системный васкулит

При васкулите, обусловленном СКВ, условно рекомендуется начинать лечение с пульс-терапии или терапии высокими дозами ГК с последующим их снижением в сочетании с синтетическими иммунодепрессантами (в/в введение ЦФ,

ММФ, АЗА) или ГИБП (анти-CD20-препараты: БЛМ, анифролумаб) вместо монотерапии ГК.

Условно рекомендуется использовать в/в ЦФ или анти-CD20-препарат в качестве начальной терапии вместо прочих иммуносупрессивных препаратов.

При жизнеугрожающем васкулите при СКВ (например, при развитии диффузного альвеолярного кровотечения или васкулита мезентериальных сосудов) условно рекомендуется проведение плазмафереза и/или введение ВВИГ в сочетании с пульс-терапией/высокими дозами ГК с последующим снижением дозы и иммуносупрессивной терапией вместо применения только ГК и иммуносупрессантов.

Комментарии. Важно, что при васкулите предусматривается применение в комплексной терапии плазмафереза, эффективность которого подтверждается нашими ранними работами [15]. Совершенствуются не только ГИБП, но и методы экстракорпоральной терапии. На смену плазмаферезу пришли методики селективной плазмасорбции, в том числе ДНК-содержащих структур и внеклеточных нейтрофильных ловушек, которые играют ключевую роль в патогенезе СКВ [16]. Поэтому об этих методах не стоит забывать и персонафицированно применять их при определенных фенотипах васкулита у больных СКВ [17].

Сердечно-легочные проявления

Миокардит

При остром и/или прогрессирующем миокардите при СКВ условно рекомендуется проведение терапии ГК в сочетании с в/в введением ЦФ, ММФ, анти-CD20-препаратов и/или ВВИГ вместо монотерапии ГК.

Небактериальный (эндокардит Либмана–Сакса)

При небактериальном эндокардите (эндокардит Либмана–Сакса) условно рекомендуется применение иммуносупрессивной терапии и/или назначение антикоагулянтов.

Комментарии. Важным аспектом всех современных рекомендаций по СКВ является использование ГК по показаниям, поскольку роль необратимых повреждений органов в увеличении смертности пациентов с СКВ достаточно велика.

Заключение. Работа международных групп по изучению СКВ очень важна. Совершенствование подходов к диагностике, терапии СКВ, выделение отдельных фенотипов заболевания помогут увеличить выживаемость пациентов и сохранить качество жизни, связанное со здоровьем, сопоставимое с таковым до болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412. Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397-412. (In Russ.).
2. <https://rheumatology.org/lupus-guideline>
3. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16. Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the International Task Force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(1):9-16. (In Russ.).
4. Piga M, Parodis I, Touma Z, et al. Framework for implementing treat-to-target in systemic lupus erythematosus routine clinical care: consensus statements from an international task force. *Autoimmun Rev*. 2025 Apr 30;24(5):103773. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103773.
5. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726.
6. Van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021 Nov; 8(1):e000538. doi: 10.1136/lupus-2021-000538.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2; 83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
8. Niebel D, de Vos L, Fetter T, et al. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis and Future Therapeutic Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jul;24(4):521-540. doi: 10.1007/s40257-023-00774-8.
9. Dima A, Jurcut C, Chasset F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Feb 14;14: 1759720X211073001. doi: 10.1177/1759720X211073001.
10. Stannard JN, Kahlenberg JM. Cutaneous lupus erythematosus: updates on pathogenesis and associations with systemic lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Sep;28(5):453-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000308.
11. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):537-546. Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(5):537-546. (In Russ.).
12. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):31-37. Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(1):31-37. (In Russ.).
13. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА и др. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба. Современная ревматология. 2023;17(6):14-21. Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, et al. Portrait of a patient with systemic lupus erythematosus for the prescription of the type I interferon inhibitor anifrolumab. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):14-21. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21.
14. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА и др. Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты

6-месячного исследования). Современная ревматология. 2024;18(2):16-24.
 Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, et al. Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):16-24. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-16-24.
 15. Соловьев СК, Асеева ЕА. Место плазмафереза в лечении ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология.

2007;(4):47-54.
 Solov'ev SK, Aseeva EA. The place of plasmapheresis in the treatment of rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;(4):47-54. (In Russ.).
 16. Асеева ЕА, Покровский НС, Соловьев СК и др. Первый клинический опыт применения селективной плазмасорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки. Современная ревматология. 2024;18(2):75-80.
 Aseeva EA, Pokrovsky NS, Soloviev SK, et al.

The first clinical experience with selective DNA plasmadsorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):75-80. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-75-80.
 17. Lee YH, Song GG. Mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of overall and cause-specific effects. *Lupus*. 2024 Aug;33(9):929-937. doi: 10.1177/09612033241257134.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 09.07.2025/23.09.2025/29.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№ государственного задания РК 122040400024-7).
 Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the research project (state assignment № РК 122040400024-7).
 The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>
 Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>
 Плетнев Е.А. <https://orcid.org/0009-0005-1269-5799>
 Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Комментарии к рекомендациям EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации

Трофимов Е.А.¹, Мазуров В.И.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Грива А.И.¹, Свиницкая И.С.⁴,
Лиходкин В.А.⁴, Трофимова А.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Минобороны России, Санкт-Петербург
¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж

С момента публикации в 2016 г. положений EULAR о применении противоревматических препаратов до зачатия, во время беременности и кормления грудью появились результаты ряда исследований о безопасности указанных препаратов в эти периоды, что позволило существенно обновить предыдущую версию. Новые данные дают возможность повысить уровень доказательности для некоторых препаратов. Все рекомендации поддерживаются экспертным консенсусом с высоким уровнем согласия. В обновленную версию включены рекомендации по применению противоревматических препаратов у женщин и мужчин, планирующих зачатие, а также во время беременности и лактации.

Ключевые слова: рекомендации EULAR; ревматические заболевания; противоревматические препараты; репродуктивное здоровье; беременность; период лактации.

Контакты: Арина Игоревна Грива; griva.arina@yandex.ru

Для цитирования: Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Лиля АМ, Грива АИ, Свиницкая ИС, Лиходкин ВА, Трофимова АС. Комментарии к рекомендациям EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации. Современная ревматология. 2025;19(6):25–34. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-25-34>

Comments on the EULAR recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation

Trofimov E.A.¹, Mazurov V.I.¹, Lila A.M.^{2,3}, Griva A.I.¹, Svintsitskaya I.S.⁴,
Likhodkin V.A.⁴, Trofimova A.S.¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg
¹41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴6Zh, Akademika Lebedeva Street, Saint Petersburg 194044, Russia

Since the publication in 2016 of the EULAR statements on the use of antirheumatic drugs before conception, during pregnancy, and breastfeeding, results of several studies on the safety of these drugs in these periods have appeared, allowing a substantial update of the previous version. New data make it possible to increase the level of evidence for some medications. All recommendations are supported by expert consensus with a high degree of agreement. The updated version includes recommendations on the use of antirheumatic drugs in women and men planning conception, as well as during pregnancy and lactation.

Keyword: EULAR recommendations; rheumatic diseases; antirheumatic drugs; reproductive health; pregnancy; lactation period.

Contact: Arina Igorevna Griva; griva.arina@yandex.ru

For citation: Trofimov EA, Mazurov VI, Lila AM, Griva AI, Svintsitskaya IS, Likhodkin VA, Trofimova AS. Comments on the EULAR recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):25–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-25-34>

Лечение пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) в репродуктивном периоде, во время беременности и грудного вскармливания является сложной задачей. С 2016 г. оно регламентируется положениями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по применению противоревматических препаратов [1]. На современном этапе основополагающим подходом к терапии РЗ является концепция «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T), появились новые данные о применении противоревматических препаратов во время беременности и лактации, а также об их влиянии на репродуктивное здоровье мужчин, в связи с чем потребовалось обновление версии 2016 г. Учитывая совокупность новых доказательств, клинические положения были изменены на рекомендации [2–6]. Обсуждаемые рекомендации содержат информацию о безопасности противоревматических препаратов у женщин и мужчин с РЗ, планирующих семью, а также у беременных и кормящих женщин. В соответствии со стандартными процедурами EULAR международная рабочая группа выбрала вопросы для систематического обзора литературы, после чего были сформулированы обновленные положения. Для каждого принципа и рекомендации применялся заранее отработанный процесс голосования. Были определены уровень доказательности и важность рекомендаций и в итоге – уровень согласия по каждому пункту.

Рабочая группа сформулировала 5 основополагающих принципов и 12 рекомендаций (табл. 1–5) [2]. Эти принципы отражают надлежащую клиническую практику и ключевые аспекты консультирования пациентов с РЗ, планирующих зачатие. По сравнению с положениями 2016 г. был добавлен пункт D, а другие пункты были существенно пересмотрены.

Рекомендации

I. Противоревматические препараты, применяемые до и во время беременности (см. табл. 3)

1. Гидроксихлорохин (ГКХ), хлорохин, азатиоприн (АЗА), меркаптопурин, циклоспорин (ЦС), такролимус, сульфасалазин (ССЗ) и колхицин разрешаются к применению во время беременности.

Для этих препаратов получены данные, указывающие на отсутствие увеличения частоты врожденных пороков развития или других неблагоприятных исходов беременности [1, 2, 7].

Сведения о безопасности при беременности противомаларийных препаратов основаны на использовании ГКХ в суточной дозе ≤ 400 мг; ГКХ следует отдавать предпочтение по сравнению с хлорохином [2, 7].

У женщин с нормальным метаболизмом тиопурина АЗА можно применять в суточной дозе до 2 мг/кг на протяжении всей беременности [1].

ЦС и такролимус можно назначать во время беременности в минимальной эффективной дозе [1, 2].

ССЗ разрешено продолжать принимать в дозе до 2 г/сут на протяжении всей беременности [1, 8]. Поскольку ССЗ ингибирует абсорбцию фолатов, рекомендуется одновременный ежедневный прием фолиевой кислоты [2, 9].

Назначение колхицина допустимо при беременности в дозе 1–2 мг/сут [2].

2. Циклофосфамид (ЦФ), метотрексат (МТ) и микофенолата мофетил (ММФ) оказывают тератогенное действие и должны быть отменены до наступления беременности.

Пациенткам, получающим ЦФ, МТ и ММФ, следует использовать надежные средства контрацепции, а в случае планирования семьи прием этих препаратов необходимо прекратить до зачатия (МТ за 1–3 мес; ММФ за 1,5 мес; ЦФ за 3 мес) [1, 10].

3. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и преднизолон (ПЗ) могут быть назначены во время беременности, если это требуется для контроля активности заболевания. При необходимости с целью контроля активности заболевания следует рассмотреть возможность назначения или замены разрешенных при беременности синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

В последнее время появились данные о дозо- и время-зависимых нежелательных явлениях НПВП и глюкокортикоидов (ГК), что ограничивает возможности их применения при беременности. Для контроля активности заболевания следует рассматривать схемы лечения, позволяющие снизить потребность в приеме ГК и НПВП путем подбора разрешенных при беременности сБПВП (см. пункт 1) или ГИБП (см. пункт 5).

3а. Во время беременности НПВП следует применять только периодически и прекратить их прием после 28 нед гестации. Из-за ограниченных данных о селективных ингибиторах циклооксигеназы (ЦОГ) 2 предпочтение отдается неселективному НПВП (нНПВП) с коротким периодом полувыведения (например, ибупрофену). При возникновении трудностей с зачатием необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема НПВП.

Имеющиеся данные о воздействии НПВП на ранних сроках беременности свидетельствуют об отсутствии повышенного риска выкидыша или тератогенного эффекта [1, 2]. Наиболее достоверные данные имеются в отношении ибупрофена и диклофенака, в то время как сведения об ингибиторах ЦОГ2 ограничены [2]. Что касается использования НПВП во II триместре беременности, то, по современным представлениям, их кратковременный прием (7–10 дней) не представляет существенного риска для плода [11, 12]. Использование НПВП следует ограничить в I и II триместрах и прекратить после 28-й гестационной недели (конец II триместра), поскольку на поздних сроках беременности повышаются риски для плода, вызванные применением НПВП [1, 11]. НПВП могут препятствовать овуляции, постоянное перивуляторное воздействие НПВП может спровоцировать развитие синдрома лютеинизированного неразорвавшегося фолликула и, таким образом, снизить фертильность женщины [2].

3б. При беременности дозу ПЗ по возможности следует сократить до поддерживающей ≤ 5 мг/сут или отменить препарат. Целесообразность применения его более высоких доз следует сопоставлять с риском осложнений у матери и плода.

ПЗ не ассоциируется с повышенной частотой врожденных пороков развития и может применяться во время беременности, если это необходимо для контроля активности заболевания [1, 2]. Доза ≤ 5 мг/сут сопряжена с низким риском неблагоприятных последствий, тогда как длительное использование более высоких доз ГК может вызвать такие осложнения, как остеопороз, гестационный диабет, серьезные инфекции у матери и преждевременные роды [2].

4. При тяжелом, рефрактерном заболевании матери во время беременности можно рассмотреть применение ГК в виде внутривенных (в/в) инфузий, в частности пульс-терапию метилпреднизолоном (МП), разрешенных при беременности таргетных сБПВП (тсБПВП) и/или ГИБП, внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), силденафила либо, во II и III триместрах, ЦФ или ММФ.

Наиболее безопасным в данной ситуации является назначение в/в пульс-терапии МП, тсБПВП (см. пункт 1), ГИБП (см. пункт 5), ВВИГ и силденафила [1, 2, 13]. Если нет другого доступного варианта, применение ЦФ или ММФ во II или III триместре беременности может быть оправдано для лечения заболеваний, угрожающих жизни матери [1, 2, 6, 14].

5. При использовании ГИБП во время беременности следует учитывать индивидуальную эффективность препарата и трансплацентарный перенос.

При применении ГИБП во время беременности следует принимать во внимание два важных аспекта. Во-первых, необходимо оценить эффективность препарата в дости-

1) прекращение применения ГИБП на основе IgG₁ к 20-й неделе беременности;

2) прекращение применения препаратов, имеющих Fc-фрагмент, на 30–32-й неделе беременности;

3) продолжение применения препаратов без Fc-фрагмента в течение всей беременности.

5a. Все ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) можно использовать на протяжении всей беременности.

Современные данные показывают, что лечение иФНО α не связано с повышенным риском врожденных пороков развития, выкидышей или любых других неблагоприятных исходов беременности, а также с повышенным риском серьезных инфекций у детей в течение первого года жизни [15, 16].

5b. При необходимости для эффективного контроля течения заболевания у матери могут быть назначены следующие ГИБП, не относящиеся к группе иФНО α : АБЦ, анакинра, белимумаб (БЛМ), канакинумаб, иксекизумаб (ИКЗ), РТМ, сарилумаб, секукинумаб (СЕК), тоцилизумаб (ТЦЗ) и устекинумаб (УСТ).

Однако для большинства этих ГИБП уровень доказательности ниже, чем для иФНО α [2, 5].

Таблица 1. Основополагающие принципы

Table 1. Fundamental principles

Основополагающие принципы	Уровень согласия	
	среднее (SD)	оценка ≥ 8 , %
(А) Всем пациентам, как женщинам, так и мужчинам, следует предлагать раннее и регулярное консультирование по вопросам репродуктивного здоровья и при необходимости корректировку терапии в связи с беременностью	10 (0)	100
(В) Лечение пациентов с РЗ и заболеваниями опорно-двигательного аппарата до зачатия, а также во время и после беременности должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания	9,88 (0,42)	100
(С) Потенциальный риск лекарственной терапии для плода или ребенка должен быть сопоставлен с риском нелеченого заболевания матери	9,92 (0,26)	100
(D) Учитывая пользу грудного вскармливания, женщинам не следует отказываться от него во время приема разрешенных лекарств	9,85 (0,53)	100
(Е) Метод лечения до зачатия, а также во время и после беременности должен быть выбран совместно лечащим врачом и пациенткой	9,92 (0,26)	100

жении или поддержании неактивной фазы заболевания по сравнению с риском его прогрессирования без ГИБП. Во-вторых, начиная примерно с 20-й недели ГИБП на основе IgG подвергаются такому же неонатальному трансплацентарному переносу, опосредованному Fc-рецепторами, как и естественные материнские антитела IgG, и этот процесс постепенно усиливается до родов [2]. Связывание с плацентарным Fc-рецептором наиболее выражено у моноклональных антител IgG₁, например у инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА), голимумаба (ГЛМ), ритуксимаба (РТМ), оно слабее у Fc-рекомбинантных белков – этанерцепта (ЭТЦ), абатацепта (АБЦ) и незначительно у молекул без Fc-фрагмента – цертолизумаба пэгола (ЦЗП) [1].

Учитывая, что внутриутробное воздействие ГИБП во второй половине беременности может повлиять на проведение плановой иммунизации у младенца вакцинами, содержащими живые агенты (см. пункт 5d), данный подход требует максимального сокращения использования обсуждаемой группы препаратов [1]:

5c. Данные о безопасном применении при беременности таких ГИБП, как анифролумаб, экулизумаб, гуселкумаб (ГУС), меполизумаб и рисанкизумаб, очень ограничены или отсутствуют. Эти препараты следует применять во время беременности, только если никакие другие разрешенные к использованию в этот период препараты не позволяют эффективно контролировать течение заболевания у матери.

5d. Инактивированные вакцины можно вводить всем младенцам, чьи матери принимали любой ГИБП во время беременности. Введение живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 мес после родов зависит от срока применения ГИБП во время беременности, степени трансплацентарного переноса ГИБП и типа вакцины.

6. Следует избегать назначения лекарственных средств, для которых имеется недостаточно данных о безопасности во время беременности, пока не будут получены дополнительные доказательства их безопасности. Данная рекомендация относится к следующим препаратам: апремиласт, аваконан, барицитиниб (БАРИ), бозентан, филготииниб, лефлуномид (ЛЕФ), мепакрин, тофацитиниб (ТОФА), упадацитиниб (УПА) и воклоспорин.

Таблица 2. Рекомендации EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации, а также у пациентов мужского пола – обновление 2025 г.

Table 2. EULAR recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation, and in male patients – 2025 update

Рекомендации	Препарат и рекомендации по УДД и УУР	Уровень согласия	
		среднее (SD)	оценка ≥ 8 , %
I. Противоревматические препараты, применяемые до и во время беременности			
1. Среди сБПВП и других препаратов, используемых в ревматологической практике, выделяют следующие, разрешенные к применению во время беременности: АЗА или меркаптопурин, хлорохин, колхицин, ЦС, ГКХ, ССЗ и такролимус	2a/B – АЗА, 6-меркаптопурин; 2c/B – хлорохин; 2b/B – колхицин; 2a/B – ГКХ; 2a/B – ССЗ; 2b/B – такролимус	9,91 (0,40)	100
2. ЦФ, МТ и ММФ обладают тератогенным действием и должны быть отменены до наступления беременности	2a/B – ЦФ; 2a/B – МТ; 2a/B – ММФ	10 (0)	100
3. При необходимости для контроля активности заболевания во время беременности можно применять НПВП, ПЗ. Также назначение/замена сБПВП или ГИБП возможно из перечня препаратов, совместимых с беременностью	2a/B – нНПВП (например, ибупрофен, диклофенак); 2b/C – ингибиторы ЦОГ2; 2a/B – ПЗ	9,50 (1,60)	96,16
3a. Во время беременности НПВП следует назначать короткими курсами и отменить после 28 нед беременности. Из-за ограниченных данных о селективных ингибиторах ЦОГ2 предпочтение отдается нНПВП с коротким периодом полувыведения (например, ибупрофену). При возникновении трудностей с зачатием следует рассмотреть вопрос о прекращении приема НПВП		9,73 (0,66)	100
3б. Во время беременности дозу ПЗ по возможности следует снизить до поддерживающей 5 мг/сут с последующей отменой. При назначении более высоких доз необходимо учитывать риск осложнений у матери и плода		9,84 (0,46)	100
4. При тяжелом, рефрактерном к терапии заболевании матери во время беременности можно рассмотреть возможность применения ГК в виде в/в инфузий, в частности пульс-терапию МП, разрешенные при беременности сБПВП и/или ГИБП, ВВИГ, силденафил либо, во II и III триместрах, ЦФ или ММФ	2a/B–5/D – ГИБП (см. пункт 5); 2a/B–2c/B – сБПВП (см. пункт 1); 4/C – ЦФ во II и III триместрах; 3b/C – ВВИГ; 4/C – в/в пульс-терапия МП; 4/D – ММФ во II и III триместрах; 4/C – силденафил	9,40 (1,19)	96,00
5. При применении ГИБП во время беременности следует учитывать индивидуальную эффективность препарата и трансплацентарный перенос		9,80 (0,69)	96,16
5a. Все ГИБП из группы иФНО α можно использовать во время беременности	2a/B – все иФНО α	9,56 (0,96)	92,00
5б. При необходимости для эффективного контроля течения заболевания у матери могут быть назначены следующие ГИБП других групп, не относящиеся к иФНО α : АБЦ, анакинра, БЛМ, канакинумаб, ИКЗ, РТМ, сарилумаб, СЕК, ТЦЗ и УСТ	2b/B–4/C – для ГИБП, не относящихся к группе иФНО α : 4/C – АБЦ; 4/C – анакинра; 4/C – БЛМ; 4/C – канакинумаб; 4/C – ИКЗ; 4/C – РТМ; 4/C – сарилумаб; 4/C – СЕК; 4/C – ТЦЗ; 2b/B – УСТ	9,29 (1,19)	95,84
5с. Данные о безопасном применении при беременности таких ГИБП, как анифролумаб, экулизумаб, ГУС, меполизумаб и рисанкизумаб, ограничены или отсутствуют. Эти препараты следует использовать, только если никакие другие разрешенные к применению при беременности препараты не позволяют эффективно контролировать течение заболевания у матери	5/D – анифролумаб; 4/C – экулизумаб; 5/D – ГУС; 4/C – меполизумаб; 5/D – рисанкизумаб	9,76 (0,51)	100
5d. Инактивированные вакцины можно вводить всем младенцам, чьи матери получали любой ГИБП во время беременности. Введение живых аттенуиро-	2b/B ^a –5/D ^b	9,40 (1,33)	85,18

Рекомендации	Препарат и рекомендации по УДД и УУР	Уровень согласия среднее (SD) оценка ≥ 8 , %
ванных вакцин в течение первых 6 мес после родов зависит от срока применения ГИБП во время беременности, степени трансплацентарного переноса ГИБП и типа вакцины ^{a,b}		
6. Следует избегать назначения препаратов, для которых недостаточно данных о безопасности применения во время беременности, пока не будут получены дополнительные доказательства их безопасности. Данная рекомендация относится к следующим препаратам: апремиласт, авакопан, БАРИ, бозентан, филготиниб, ЛЕФ, мепакрин, ТОФА, УПА и воклоспорин	5/D – апремиласт; 5/D – авакопан; 5/D – БАРИ; 5/D – бозентан; 5/D – филготиниб; 2b/V – ЛЕФ; прекратить прием за 5 периодов полувыведения (3,5 мес) до беременности или использовать процедуру ускоренного выведения препарата (например, холестирамин); 4/C – мепакрин; 4/C – ТОФА; 5/D – УПА; 5/D – воклоспорин	9,74 (0,65) 100
II. Противоревматические препараты в период лактации		
1. К числу препаратов, разрешенных к применению при грудном вскармливании, относятся: АЗА, меркаптопурин, цеlexоксид, хлорохин, колхицин, ЦС, ГКХ, ВВИГ, МП, нНПВП (например, ибупрофен), ПЗ, ССЗ и такролимус	2a/V – АЗА, меркаптопурин; 4/C – цеlexоксид; 4/C – хлорохин; 2a/V – колхицин; 2a/V – ЦС; 2a/V – ГКХ; 2a/V – ВВИГ; 2a/V – в/в пульс-терапия МП; 2a/V – нНПВП (например, ибупрофен); 2a/V – ПЗ; 2a/C – ССЗ; 2a/V – такролимус	9,73 (0,60) 100
2. Для ГИБП характерно минимальное проникновение в грудное молоко и ограниченная системная абсорбция у детей, находящихся на грудном вскармливании, что обусловлено физико-химическими и фармакокинетическими свойствами этих препаратов. Продолжение терапии иФНО α , а также другими ГИБП следует считать допустимым при грудном вскармливании	2a/V – все иФНО α ; 2a/V – 5/D – не иФНО α ; 4/C – АБЦ; 2a/V – анакинра; 5/D – анифролумаб; 4/C – БЛМ; 2a/V – канакинумаб; 5/D – экулизумаб; 5/D – ГУС; 5/D – ИКЗ; 5/D – меполизумаб; 5/D – рисанкизумаб; 2a/V – РТМ; 4/C – сарилумаб; 5/D – СЕК; 4/C – ТЦЗ; 2a/V – УСТ	9,69 (0,54) 100
3. Препараты, для которых имеются ограниченные данные о безопасности (либо эти данные отсутствуют) при грудном вскармливании		
3a. Поскольку следующие препараты проникают в грудное молоко в очень низкой концентрации, они могут назначаться при грудном вскармливании, если нет возможности использовать другой препарат, разрешенный к применению в этот период: бозентан, силденафил и МТ (≤ 25 мг/нед)	4/C – бозентан, силденафил; 4/C – МТ ≤ 25 мг/нед	8,85 (2,26) 85,18
3б. Препараты, для которых имеются ограниченные данные о безопасности (либо эти данные отсутствуют) при грудном вскармливании, в частности апремиласт, авакопан, БАРИ, ЦФ, эторикоксид, филготиниб, илопрост, ЛЕФ, ММФ, ТОФА, УПА и воклоспорин, не должны применяться у кормящих женщин, у них следует рассмотреть возможность использования альтернативных лекарств	5/D – апремиласт; 5/D – авакопан; 5/D – БАРИ; 4/D – ЦФ; 5/D – эторикоксид; 5/D – филготиниб; 5/D – илопрост; 5/D – ЛЕФ; 5/D – ММФ; 4/D – ТОФА; 5/D – УПА; 5/D – воклоспорин	9,59 (0,93) 96,30
III. Противоревматические препараты у пациентов мужского пола		
1. Лечение следующими препаратами не оказало клинически значимого влияния на репродуктивную функцию и может быть назначено пациентам мужского пола, планирующим зачатие: АЗА или меркаптопурин, колхицин, ЦС, ГКХ и хлорохин, ВВИГ, ЛЕФ, МТ ≤ 25 мг/нед, ММФ, НПВП, ПЗ, силденафил, ССЗ, такролимус, ГИБП	2b/V – АЗА или меркаптопурин; 2c/C – колхицин; 2b/V – ЦС; 2c/C – ГКХ и хлорохин; 5/D – ВВИГ; 2c/C – ЛЕФ; 2b/C – МТ ≤ 25 мг/нед; 2b/C – ММФ; 2b/C – НПВП; 2b/V – ПЗ; 4/C – силденафил; 2b/C – ССЗ; может оказывать обратимое влияние на качество спермы. Если зачатие не наступает, следует рассмотреть возможность прекращения приема препарата наряду с изучением других причин бесплодия; 2b/V – такролимус; 1b/V – все иФНО α ; 2b/C–5/D – другие ГИБП; 4/C – АБЦ; 4/C – анакинра; 5/D – БЛМ; 4/C – канакинумаб; 4/C – ИКЗ; 4/C – РТМ; 5/D – сарилумаб; 4/C – СЕК; 4/C – ТЦЗ; 2b/C – УСТ	9,48 (1,04) 96,00
2. Прием ЦФ связан с потенциальным риском необратимого бесплодия в зависимости от дозы. Пациенты мужского пола должны быть проконсультированы по вопросу сохранения фертильности до начала лечения	2b/V – ЦФ	9,88 (0,43) 100

Рекомендации	Препарат и рекомендации по УДД и УУР	Уровень согласия среднее (SD)	оценка ≥ 8 , %
3. Данные о влиянии на репродуктивную функцию мужчин таких препаратов, как анифролумаб, апремиласт, авакопан, БАРИ, бозентан, экулизумаб, филготиниб, ГУС, меполизумаб, ризанкизумаб, ТОФА, УПА и воклоспорин, ограничены или отсутствуют. Требуется рассмотреть возможность перехода на другой противоревматический препарат у пациентов мужского пола, планирующих зачатие	5/D – анифролумаб; 5/D – апремиласт; 5/D – авакопан; 5/D – БАРИ; 5/D – бозентан; 5/D – экулизумаб; 1/B–4/C – филготиниб: отсутствие негативного влияния на качество спермы, но очень ограниченные данные об исходе беременности; 5/D – ГУС; 5/D – меполизумаб; 5/D – ризанкизумаб; 4/C – ТОФА; 5/D – УПА; 5/D – воклоспорин	9,23 (1,30)	92,31

Примечание. УДД – уровень достоверности доказательств; УУР – уровень убедительности рекомендаций.

^aВакцинация против ротавируса может быть проведена в соответствии с графиком вакцинации младенцев, которые внутриутробно подвергались воздействию любого ГИБП из группы иФНО α (УДД/УУР: 2b/V). Вакцинация БЦЖ должна быть отложена на 6 мес у младенцев, которые внутриутробно подвергались воздействию ГИБП из группы иФНО α с трансплацентарной передачей во второй половине беременности (т. е. АДА, ГЛМ и ИНФ после 20-й гестационной недели; ЭТЦ после 32-й гестационной недели; УДД/УУР: 2b/V). ЦЗП имеет минимальный или нулевой трансплацентарный перенос и не требует изменений в графике вакцинации младенцев (УДД/УУР: 2b/V).

^bВ связи с ограниченными данными о применении живых аттенуированных вакцин у младенцев, чьи матери принимали ГИБП, не относящиеся к группе иФНО α , во II и III триместрах беременности, следует отложить введение живых вакцин на 6 мес (УДД/УУР: 4/C–5/D).

^cВ разделе III.1 (лекарственные средства, применяемые у пациентов мужского пола) указаны следующие препараты, не относящиеся к иФНО α : АБЦ, анакинра, БЛМ, канакинумаб, ИКЗ, РТМ, сарилумаб, СЕК, ТЦЗ и УСТ.

II. Противоревматические препараты в период лактации (см. табл. 4)

1. К лекарственным средствам, разрешенным к применению при грудном вскармливании, относятся АЗА, меркаптопурин, цеlexоксид, хлорохин, колхицин, ЦС, ГКХ, ВВИГ, МП, иНПВП (например, ибупрофен), ПЗ, ССЗ и такролимус.

2. Для ГИБП характерно минимальное присутствие в грудном молоке и ограниченная системная абсорбция у детей, находящихся на грудном вскармливании, что обусловлено их физико-химическими и фармакокинетическими свойствами. Продолжение терапии иФНО α , а также другими ГИБП следует считать допустимым при грудном вскармливании.

3а. Препараты, для которых имеются ограниченные данные о безопасности (либо эти данные отсутствуют) при грудном вскармливании, в частности бозентан, силденафил и МТ (≤ 25 мг/нед), ввиду очень низкого содержания их в грудном молоке, могут назначаться в этот период, если нет возможности использовать другой препарат, разрешенный к применению.

3б. Препараты, для которых имеются ограниченные данные о безопасности (либо эти данные отсутствуют) при грудном вскармливании, в частности апремиласт, авакопан, БАРИ, ЦФ, эторикоксид, филготиниб, илопрост, ЛЕФ, ММФ, ТОФА, УПА и воклоспорин, не должны применяться у кормящих женщин, следует рассмотреть возможность назначения альтернативных лекарств.

III. Противоревматические препараты у пациентов мужского пола (см. табл. 5)

1. Лечение такими препаратами, как АЗА, меркаптопурин, колхицин, ЦС, ГКХ и хлорохин, ВВИГ, ЛЕФ, МТ ≤ 25 мг/нед, ММФ, НПВП, ПЗ, силденафил, ССЗ, такролимус, ГИБП, не оказывало клинически значимого влияния на репродуктивную функцию и может быть назначено пациентам мужского пола, планирующим зачатие.

Также имеются данные, что прием МТ, ЛЕФ и ММФ мужчинами, планирующими зачатие, является безопасным, поскольку не получено доказательств повышенного риска развития врожденных дефектов у детей [2, 16–18].

2. Прием ЦФ связан с потенциальным риском необратимого бесплодия в зависимости от дозы. Пациенты мужского пола должны быть проинформированы о возможностях сохранения фертильности до начала лечения.

Рекомендуется консультировать мужчин по вопросам сохранения фертильности до начала лечения и прекратить прием ЦФ не менее чем за 3 мес до попытки зачатия.

3. Данные о влиянии на репродуктивную функцию у мужчин при лечении такими препаратами, как анифролумаб, апремиласт, авакопан, БАРИ, бозентан, экулизумаб, ГУС, меполизумаб, ризанкизумаб, ТОФА, УПА и воклоспорин, ограничены или отсутствуют. Требуется рассмотрение возможности перехода на другой противоревматический препарат у пациентов мужского пола, планирующих зачатие.

Заключение. По сравнению с предыдущей версией клинических положений EULAR по применению противоревматических препаратов до зачатия, во время беременности и кормления грудью, опубликованной в 2016 г. [1], произошли существенные изменения. Во-первых, это более широкое использование ГИБП в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации. Среди всех ГИБП иФНО α имеют наивысший уровень доказательности в отношении благополучного течения беременности и развития плода. Кроме того, иФНО α являются наиболее изученными ГИБП в период лактации у женщин и в репродуктивном периоде у мужчин. Информации о ГИБП, не относящихся к группе иФНО α , значительно меньше, реже проводится их сравнение с показателями контрольных групп, часто эти данные зависят от тяжести заболевания или приема лекарств. Поэтому рекомендации для ГИБП, в отношении которых данные ограничены либо отсутствуют, также основаны на их физико-химическом и фармакокинетическом сходстве с иФНО α . Предполагается, что ГИБП на основе IgG имеют такой же уровень трансплацентарного переноса во второй половине беременности и минимальную передачу в грудное молоко. Учитывая, что лечение ГИБП на поздних сроках беременности может повлиять на применение живых вакцин у детей, подвергавшихся воздействию этих препаратов внутриутробно, была включена новая рекомендация по вакцинации младенцев, у которых имело место внутриутробное воздействие ГИБП. В настоящее время у кормящих женщин все ГИБП рассматриваются как препараты, разрешенные к применению при грудном вскармливании, на основании схожего размера

Таблица 3. Противоревматические препараты, назначаемые при беременности
Table 3. Antirheumatic drugs prescribed in pregnancy

Препараты, разрешенные к применению при беременности	Препараты, разрешенные к применению при необходимости контроля активности заболевания у беременных	Препараты, разрешенные для лечения тяжелых, рефрактерных к терапии форм заболеваний у беременных либо при невозможности использования других препаратов	Препараты, которые следует отменить до зачатия из-за их тератогенного действия	Препараты, применение которых следует избегать из-за недостаточности данных об их использовании при беременности					
препарат	УДД/УУР	препарат	УДД/УУР	препарат	УДД/УУР				
ГКХ	2а/В	УСТ	2б/В	В/в МП	4/С	препарат	УДД/УУР	препарат	УДД/УУР
Хлорохин	2с/В	ТЦЗ, сарилумаб	4/С	ВВИГ	3б/С	ЦФ ^а	2а/В	Апремиласт	5/Д
ССЗ	2а/В	Анакинра, канакинумаб	4/С	Сиденафил	4/С	ММФ ^а	2а/В	Авакопан	5/Д
АЗА, 6-меркаптопурин	2а/В	СЕК, ИКЗ	4/С	Экулизумаб	4/С	МТ	2а/В	ИЛАК: ТОФА, БАРИ, УПА, филлотиниб	4/С-5/Д
ЦС Такролимус	2а/В 2б/В	АБЦ	4/С	Меполизумаб	4/С				
Колхицин	2б/В	РТМ, БЛМ	4/С	ГУС, рисанкизумаб	5/Д				
ИФНОα: АДА, ЦЗП, ЭПЦ, ГЛМ, ИНФ	2а/В			Анифролумаб	5/Д				
НПВП ^б (предпочительно ибупрофен, диклофенак; 2б/С – фенак) только коротким курсом, прекратить прием после 28 нед беременности	2а/В – ибупрофен, диклофенак; 2б/С – ингибиторы ЦОГ2								
ПЗ ^в (целевая доза ≥5 мг/сут)	2а/В								

Примечание. ИЛАК – ингибиторы Янус-киназ.

^аМожет быть рассмотрен при тяжелых органичных или угрожающих жизни заболеваниях во II и III триместрах беременности: ЦФ (УДД/УУР – 4/С), ММФ (УДД/УУР – 4/Д).

^бРекомендуется ограниченное применение: может быть рассмотрено, если необходимо контролировать активность заболевания.

Таблица 4. Противоревматические препараты, разрешенные к применению в период лактации.
Table 4. Antirheumatic drugs permitted for use in lactation

препарат	УД/УУР	препарат	УУД/УУР	препараты, разрешенные к применению при грудном вскармливании	УД/УУР	препараты, разрешенные к применению при грудном вскармливании при невозможности использования альтернативных препаратов	УД/УУР	препараты, назначения которых следует избегать в период грудного вскармливания из-за недостаточности данных	УУД/УУР
НПВП (предпочтительно ибупрофен, целекоксиб)	2а/В 4/С	УСТ	2а/В	Бозентан, силденафил	4/С	Апремиласт	5/Д		
ПЗ, в/в МП	2а/В	ТЦЗ, сарилумаб	4/С	МТ ≤25 мг/нед	4/С	Авакопан	5/Д		
ГКХ Хролохин	2а/В 4/С	Анакинра, канакинумаб	2а/В			ЦФ	4/Д		
ССЗ	2а/С	СЕК, ИКЗ	5/Д			Эторикоксиб	5/Д		
Азатиоприн, 6-меркаптопурин	2а/В	ГУС, рисанкизумаб	5/Д			Илопрост	5/Д		
ЦС, такролимус	2а/В	Анифролумаб	5/Д			ИЛК: ТОФА, БАРИ, УПА, филготиноб	4/Д – ТОФА, остальные –5/Д		
ВВИГ	2а/В	Мелолизумаб	5/Д			ЛЕФ	5/Д		
Колхицин	2а/В	Экулизумаб	5/Д			ММФ	5/Д		
ИФНОα: АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ, ИНФ	2а/В	АБЦ	4/С			Воклоспорин	5/Д		
		РТМ БЛМ	2а/В 4/С						

Таблица 5. Противоревматические препараты у пациентов мужского пола, планирующих зачатие
Table 5. Antirheumatic drugs in male patients planning conception

Препараты, разрешенные у пациентов мужского пола, планирующих зачатие		Препараты, применения которых следует избегать ввиду отсутствия данных об их использовании у этой категории пациентов, требуется рассмотрение альтернативных препаратов		Препараты, прием которых следует исключить у пациентов мужского пола, планирующих зачатие	
препарат	УДД/УУР	препарат	УДД/УУР	препарат	УДД/УУР
НПВП	2b/C	ИЖАК: филготиниб, ТОФА, БАРИ, УПА	1/B–4/C – филготиниб ^b ; 4/C – ТОФА; 5/D – БАРИ, УПА	ЦФ	2b/B
ПЗ	2b/B	Апремиласт	5/D		
ГКХ, хролохин	2c/C	Авакопан	5/D		
ССЗ ^a	2b/C	Бозентан	5/D		
МТ ≤25 мг/нед	2b/C	Воклоспорин	5/D		
ЛЕФ	2c/C	ГУС, рисанкизумаб	5/D		
Азатиоприн, б-меркаптопурин	2b/B	Анифролумаб	5/D		
ЦС, такролимус	2b/B	Меполизумаб	5/D		
ММФ	2b/C	Экулизумаб	5/D		
Колхицин	2c/C				
Силденафил	4/C				
ИФНОα: АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ, ИНФ	1b/B				
УСТ	2b/C				
ТЦЗ Сарилумаб	4/C 5/D				
Анакинра, канакинумаб	4/C				
СЕК, ИКЗ	4/C				
АБЦ	4/C				
РТМ БЛМ	4/C 5/D				
ВВИГ	5/D				

^aНегативного влияния на качество спермы нет, но данные об исходе беременности очень ограничены.

^bМожет оказывать обратимое влияние на качество спермы; если зачатие не наступает, следует рассмотреть возможность прекращения приема препарата наряду с изучением других причин бесплодия.

молекул и фармакокинетических свойств [1]. Во-вторых, в текущем обновлении рекомендуется более ограниченное применение НПВП и пероральных ГК у женщин до зачатия и во время беременности в связи с потенциальным риском

для плода и матери, который зависит от дозы препарата и продолжительности лечения. В-третьих, были включены рекомендации по применению противоревматических препаратов у мужчин, планирующих зачатие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):795–810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.
- Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, et al. EULAR recommendations for use of anti-

- rheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis.* 2025 Jun;84(6):910–926. doi: 10.1016/j.ard.2025.02.023.
- Pluma A, Hamroun S, Rüegg L, et al. Antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: a systematic literature review informing the 2024 update of the

- EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2025 Sep;84(9):1561–1590. doi: 10.1016/j.ard.2025.02.021.
- Singh M, Wambua S, Lee SI, et al; MuM-PreDiCT. Autoimmune diseases and adverse pregnancy outcomes: an umbrella review. *BMC Med.* 2024 Mar 5;22(1):94. doi: 10.1186/s12916-024-03309-y.

5. Bosshard N, Zbinden A, Eriksson KK, Förger F. Rituximab and Canakinumab Use During Lactation: No Detectable Serum Levels in Breastfed Infants. *Rheumatol Ther*. 2021 Jun;8(2):1043-1048. doi: 10.1007/s40744-021-00313-z. Epub 2021 May 17.
6. Russell MD, Dey M, Flint J, et al; BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Apr 3;62(4):e48-e88. doi: 10.1093/rheumatology/keac551.
7. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, et al; OTIS Collaborative Research Group. Birth Outcomes in Women Who Have Taken Hydroxychloroquine During Pregnancy: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):711-724. doi: 10.1002/art.42015.
8. Nørgerd BM, Friedman S, Kjeldsen J, Nielsen J. The safety of paternal and maternal use of 5-aminosalicylic acid during conception and pregnancy: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Nov;56(9):1349-1360. doi: 10.1111/apt.17189.
9. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023 Jan 27;17(1):1-27. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac115.
10. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191.
11. Dathe K, Frank J, Padberg S, et al. Fetal adverse effects following NSAID or metami-zole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation of the German Embryotox cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Aug 26;22(1):666. doi: 10.1186/s12884-022-04986-4.
12. Choi EY, Jeong HE, Noh Y, et al. Neonatal and maternal adverse outcomes and exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs during early pregnancy in South Korea: A nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2023 Feb 27;20(2):e1004183. doi: 10.1371/journal.pmed.1004183.
13. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли у пациенток с ревматоидным артритом во время беременности: собственные наблюдения. *Терапия*. 2019; (8):59-66. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ. The use of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis during pregnancy: own observations. *Терапия*. 2019; (8):59-66. (In Russ.).
14. Orozco-Guillen AO, Abraham VS, Moguel Gonzalez B, et al. Kidney-Limited Full-House Lupus-like Membranous Nephropathy and Membranoproliferative Glomerulonephritis in Pregnancy. *Kidney Int Rep*. 2023 Jan 16;8(4):932-938. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.006.
15. Rüegg L, Hamroun S, Sanjurjo A, et al. POS0886 No increased risks of serious infections in infants after in-utero exposure to tnF inhibitors: a systematic review and meta-analysis informing the EULAR task force on antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2024; 83:1144-1145. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.2677.
16. Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2020 Nov 1; 26(6):961-1001. doi: 10.1093/humupd/dmaa022.
17. Andersen JB, Wandall-Holm MF, Magyari M. Pregnancy outcomes following maternal or paternal exposure to teriflunomide in the Danish MS population. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Mar;59:103529. doi: 10.1016/j.msard.2022.103529.
18. Perez-Garcia LF, Röder E, Krijthe BP, et al. Is methotrexate safe for men with an immune-mediated inflammatory disease and an active desire to become a father? Results of a prospective cohort study (iFAME-MTX). *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;82(8):1068-1075. doi: 10.1136/ard-2023-224032.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.09.2025/05.11.2025/09.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Грива А.И. <https://orcid.org/0000-0002-1098-1418>
Свиницкая И.С. <https://orcid.org/0000-0002-1317-8276>
Лиходкин В.А. <https://orcid.org/0000-0001-7651-7709>
Трофимова А.С. <https://orcid.org/0000-0001-5926-7912>

Взаимосвязь провоспалительных цитокинов с субклинической дисфункцией миокарда у больных ревматоидным артритом

Кириллова И.Г., Потапова А.С., Семашко А.С., Попкова Т.В., Диатроптов М.Е.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — изучить взаимосвязь провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), антагонист рецептора ИЛ1 (ИЛ1-Ра), с субклинической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включен 61 больной РА, соответствовавший критериям ACR/EULAR 2010 г. В этой группе было 80% женщин, средний возраст — $47,8 \pm 10,1$ года, медиана длительности заболевания до назначения генно-инженерных биологических препаратов — 120 [54; 165] мес. У всех больных определяли сывороточный уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ИЛ6, ФНО α , ИЛ1-Ра, проводили эхокардиографию с оценкой глобальной продольной деформации (ГПД) ЛЖ с помощью методики спекл-трекинг.

Результаты и обсуждение. У больных РА уровни ИЛ6 и ФНО α были статистически значимо выше, чем в контроле. У больных РА с субклинической дисфункцией миокарда уровень ИЛ6 был значимо выше, чем у пациентов с сохраненной миокардиальной функцией (медиана — 14,7 [0,76; 38,5] и 7,8 [0,11; 17,5] пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Уровни ФНО α и ИЛ1-Ра в этих группах значимо не различались. Больные РА были разделены на четыре группы. В 1-ю группу включены пациенты с повышением уровня всех трех цитокинов ($n=9$), во 2-ю — двух ($n=19$) и в 3-ю — одного ($n=23$), в 4-й группе ($n=10$) содержание цитокинов было нормальным. Показатели СОЭ, DAS28 (Disease Activity Score 28) и СРБ в 1–3-й группах были выше, чем в 4-й. Все группы значимо различались по уровню фракции выброса (ФВ) и скорости движения латеральной части фиброзного кольца (Е') ЛЖ. Показатель ГПД ЛЖ был значимо ниже в 1-й группе, чем в 4-й. Уровень ИЛ6 коррелировал с ГПД ЛЖ ($r=-0,4$); ИЛ1-Ра — с ФВ ($r=-0,5$), Е'ЛЖ ($r=-0,4$) и отношением максимальной скорости раннего диастолического трансмитрального потока (Е)/Е' ($r=0,3$); ФНО α — с Е'ЛЖ ($r=-0,3$), $p < 0,05$ во всех случаях.

Заключение. У больных РА с дисфункцией миокарда статистически значимо повышен уровень ИЛ6. Одновременное увеличение концентрации ИЛ6, ИЛ1-Ра и ФНО α приводит к более выраженному ухудшению систолической и диастолической функции миокарда. Воспаление при РА способствует ухудшению миокардиальной функции сердца.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; цитокины; эхокардиография; спекл-трекинг; дисфункция миокарда.

Контакты: Ирина Геннадьевна Кириллова; dr.i.kirillova@yandex.ru

Для цитирования: Кириллова ИГ, Потапова АС, Семашко АС, Попкова ТВ, Диатроптов МЕ. Взаимосвязь провоспалительных цитокинов с субклинической дисфункцией миокарда у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2025;19(6):35–41. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-35-41>

Relationship between pro-inflammatory cytokines and subclinical myocardial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis

Kirillova I.G., Potapova A.S., Semashko A.S., Popkova T.V., Diatroptov M.E.

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

Objective: to investigate the association of pro-inflammatory cytokines, including interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor α (TNF α), IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), with subclinical left ventricular (LV) dysfunction in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included 61 patients with RA who met the 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria. In this group, 80% were women, mean age was 47.8 ± 10.1 years, and the median disease duration before initiation of biologics was 120 [54; 165] months. All patients underwent determination of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), IL-6, TNF α , IL-1Ra levels, and echocardiography with assessment of global longitudinal myocardial deformation (GLSLV) of the LV using speckle-tracking.

Results and discussion. In patients with RA, IL-6 and TNF α levels were significantly higher than in controls. In RA patients with subclinical myocardial dysfunction, IL-6 levels were significantly higher than in patients with preserved myocardial function (median 14.7 [0.76; 38.5] and 7.8 [0.11; 17.5] pg/ml, respectively; $p < 0.05$). TNF α and IL-1Ra levels did not differ significantly between these groups. RA patients were divided into four groups. Group 1 included patients with elevation of all three cytokines ($n=9$), group 2 — of two cytokines ($n=19$), group 3 — of one cytokine ($n=23$), and group 4 ($n=10$) had normal cytokine levels. ESR, DAS28 (Disease Activity Score 28), and CRP levels in groups 1–3 were

higher than in group 4. All groups differed significantly in ejection fraction (EF) and LV lateral mitral annular velocity (E'). GLSLV was significantly lower in group 1 than in group 4. IL-6 level correlated with GLSLV ($r=-0.4$); IL-1Ra level— with EF ($r=-0.5$), LV E' ($r=-0.4$), and the ratio of early transmitral flow velocity (E)/E' ($r=0.3$); TNF α level — with LV E' ($r=-0.3$), $p<0.05$ for all comparisons.

Conclusion. In RA patients with myocardial dysfunction, IL-6 levels are significantly elevated. Simultaneous elevation of IL-6, IL-1Ra, and TNF α leads to more pronounced impairment of systolic and diastolic myocardial function. Inflammation in RA contributes to the deterioration of cardiac myocardial function.

Keywords: rheumatoid arthritis; cytokines; echocardiography; speckle-tracking; myocardial dysfunction.

Contact: Irina Gennadievna Kirillova; dr.i.kirillova@yandex.ru

For citation: Kirillova IG, Potapova AS, Semashko AS, Popkova TV, Diatroptov ME. Relationship between pro-inflammatory cytokines and subclinical myocardial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):35–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-35-41>

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным аутоиммунным заболеванием с высоким кардиоваскулярным риском [1]. У больных РА за счет накопления традиционных факторов риска (ТФР), воспаления, лекарственных препаратов, таких как глюкокортикоиды (ГК), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), лефлуномид, увеличен риск сердечно-сосудистой смертности, в том числе вследствие развития сердечной недостаточности (СН) [2, 3]. Смертность у больных РА от СН в 2 раза выше, чем в общей популяции [2]. Поэтому встает вопрос о ранней диагностике субклинической дисфункции миокарда (СДМ), которая характеризуется отсутствием симптомов и признаков СН в настоящем и прошлом, но наличием признаков структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP) [4]. Важное значение в диагностике СДМ имеет эхокардиография (ЭхоКГ) с тканевой доплерографией (ТД), которая позволяет оценить нарушение диастолической функции сердца, а методика спекл-трекинг дает представление о глобальной продольной деформации (ГПД) левого желудочка (ЛЖ) по смещению естественных ультразвуковых маркеров в миокарде (спеклов) и выявляет нарушение систолической функции сердца на самых ранних стадиях.

Известно, что в патогенезе СН важное значение имеет локальное повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), в миокарде, что привело к развитию цитокиновой теории патогенеза СН [5, 6]. Цитокины способствуют развитию гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), ускоренному апоптозу, эндотелиальной дисфункции и стимулированию активности фибробластов с развитием фиброза миокарда [6]. У больных РА отмечается системное повышение уровня провоспалительных цитокинов, что вносит дополнительный вклад в патогенез СН [7].

В литературе отсутствуют данные о потенциальных связях провоспалительных цитокинов с ЭхоКГ-проявлениями СДМ у больных РА. Также неизвестно, какие воспалительные молекулы участвуют в повышении риска развития СН при РА.

Цель исследования — изучить взаимосвязь провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ФНО α , антагониста рецептора ИЛ1 β — ИЛ1-Ра) с СДМ у больных РА.

Материал и методы. В исследование включено 70 пациентов с диагнозом РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., с умеренной или высокой активностью заболевания — DAS28-СРБ $\geq 3,2$ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ). Пациенты были госпитализи-

рованы в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2024–2025 гг. в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью предшествующей базисной противоревматической терапии. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №18 от 10.10.2024). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 65 лет; отсутствие применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в анамнезе или перерыв в терапии ГИБП более 1 года до момента включения в исследование; подписанное информированное согласие.

В группу контроля вошли 30 лиц без ревматических (РЗ) и сердечно-сосудистых (ССЗ) заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту.

Клинически выраженная СН выявлена у 9 (13%) больных РА, которые были исключены из расчетов. Приведена клиническая характеристика больных РА без СН ($n=61$; табл. 1).

Преобладали женщины (80%), средний возраст — $47,8 \pm 10,1$ года, медиана длительности болезни — 120 [54; 165] мес, 75% больных были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 74% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Развернутая стадия РА была у 79% больных, поздняя — у 18%. Внесуставные проявления РА выявлены у 41% больных: ревматоидные узелки — у 23%, синдром Шегрена — у 20%, кожный васкулит — у 1,6%.

ТФР ССЗ имелись у 65% больных: артериальная гипертензия (АГ) — у 36%, дислипидемия — у 41%,отягощенная наследственность по ССЗ — у 74%, 11% больных курили.

На момент включения в исследование 92% пациентов получали медикаментозную терапию: базисные противовоспалительные препараты — БПВП (83%), метотрексат (35%), лефлуномид (43%), сульфасалазин (24%), гидроксихлорохин (13%), НПВП (71%). Медиана дозы ГК составила 5,0 [5,0; 7,5] мг/сут, длительности приема — 7,0 [0,0; 25,0] мес.

Пациенты осмотрены кардиологом согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [4]. ЭхоКГ с ТД выполнена в соответствии с рекомендациями Американского общества по эхокардиографии [8–10]. Исследования проводили на аппарате Vivid S70 (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц.

Систолическую функцию ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ) биплановым методом Симпсона с определением ГПД ЛЖ методом спекл-трекинг с помощью программы Wall Motion Tracing. За нарушение систолической функции ЛЖ приняты показатели ГПД ЛЖ $< -16\%$. СДМ диагности-

ровали согласно рекомендациям по хронической сердечной недостаточности [4], в которых в диагностические критерии впервые были включены повышение уровня N-терминального фрагмента NT-проBNP и ГПД ЛЖ.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в соответствии с рекомендациями [9] с помощью ЭхоКГ с ТД. Измеряли максимальную скорость раннего диастолического трансмитрального потока (Е), позднего диастолического трансмитрального потока (А), соотношение Е/А. С помощью ТД изучали скорость движения латеральной части фиброзного кольца (Е') митрального клапана. Рассчитывали комбинированный показатель Е/Е'. Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ диагностировали на основании следующих параметров: $E' < 10$ см/с, $E/E' > 14$, индекс конечно-систолического объема (ИКСО) левого предсердия (ЛП) > 34 мл/м² и пиковая скорость трикуспидальной регургитации (TR V) $> 2,8$ м/с.

Уровень ИЛ6 и ФНО α в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с набором реагентов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» и «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия). Методом ИФА исследовали уровень ИЛ1-Ра в сыворотке крови, используя набор SEA223Hu (Cloud-Clone Corp, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров (99-й перцентиль) составила для ИЛ1-Ра 2,66 пг/мл, для ИЛ6 0,02 пг/мл, для ФНО α 0,01 пг/мл.

Уровень NT-проBNP изучали с помощью метода электрохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон для NT-проBNP составляет < 125 пг/мл (согласно инструкции фирмы изготовителя).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью SPSS Statistics 14.0 (IBM, США). При сравнении двух групп применяли критерий Манна–Уитни и Т-тест Стьюдента. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. При сравнении независимых групп по качественному признаку использовали частотный анализ (χ^2 и точный тест Фишера). Сравнение более двух групп выполняли с помощью метода ANOVA по Краскелу–Уоллису (Н-тест). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с РА (n=61)
Table 1. General characteristics of patients with RA (n=61)

Показатель	Значение
Пол: женщины/мужчины, n (%)	49 (80)/12(20)
Возраст, годы, М \pm SD	47,8 \pm 10,1
Длительность болезни, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	120 [54; 165]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,3 [21,3; 29,5]
РФ+, n (%)	46 (75)
АЦЦП+, n (%)	45 (74)
Клиническая стадия, n (%):	
ранняя	2 (3)
развернутая	48 (79)
поздняя	11 (18)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	4 (6)
II	35 (58)
III	11 (18)
IV	11 (18)
DAS28, М \pm SD	5,9 \pm 1,2
Активность по DAS28, n (%):	
средняя	12 (20)
высокая	49 (80)
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [24; 39]
Активность по CDAI, n (%):	
средняя	12 (20)
высокая	49 (80)
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,6 [25,5; 40,3]
Активность по SDAI, n (%):	
средняя	15 (25)
высокая	46 (75)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,5 [5,4; 28,2]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [19; 57]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,5; 1,8]
Внесуставные проявления, n (%), в том числе:	25 (41)
ревматоидные узелки	14 (23)
синдром Шегрена	12 (20)
кожный васкулит	1 (1,6)
ТФР, n (%), в том числе:	40 (65)
АГ	22 (36)
курение на момент исследования	7 (11)
дислипидемия	25 (41)
отягощенная наследственность	45 (74)
малоподвижный образ жизни	28 (46)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ – опросник Health assessment Questionnaire.

Результаты. У 28 (40%) больных РА (n=70) выявлена СДМ, у 33 (47%) – нарушений миокардиальной функции сердца не было. У 9 (13%) пациентов имелась клинически выраженная СН.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Уровни цитокинов у больных РА и в контроле, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Cytokine levels in patients with RA and in controls, pg/ml, Me [25th; 75th percentiles]

Цитокин	РА (n=61)	Контроль (n=30)	p
ИЛ1-Ра	0,001 [0,001; 43,95]	0,014 [0,001; 1,62]	>0,05
ИЛ6	14,7 [0,17; 28,5]	0,001 [0,001; 0,0045]	<0,05
ФНО α	0,12 [0,007; 28,36]	0,006 [0,001; 0,0045]	<0,05

Таблица 3. Характеристика больных РА в зависимости от уровня цитокинов
Table 3. Characteristics of patients with RA depending on cytokine levels

Показатель	Повышение уровня цитокинов			Норма (n=10)
	трех (n=9)	двух (n=19)	одного (n=23)	
Возраст, годы, M \pm SD	48 \pm 11,2	46,1 \pm 10,8	41,7 \pm 10,9	45,5 \pm 4,5
ТФР ССЗ				
ИМТ, кг/м ² , M \pm SD	28,2 \pm 5,2	24,7 \pm 5,09	24,7 \pm 5,07	23,7 \pm 5,5
АГ, n (%)	4 (44)	4 (19)	5 (27)	2 (20)
Курение, n (%)	0 (0)	2 (9)	3 (16)	1 (10)
Общий ХС, ммоль/л, M \pm SD	5,5 \pm 1,5	4,9 \pm 1,1	5,3 \pm 1,3	5,4 \pm 1,3
Триглицериды, ммоль/л, M \pm SD	1,8 \pm 0,4	1,3 \pm 0,5	1,2 \pm 0,4	1,1 \pm 0,3
ЛПВП, ммоль/л, M \pm SD	1,0 \pm 0,2*	1,2 \pm 0,3	1,4 \pm 0,4	1,5 \pm 0,4
ЛПНП, ммоль/л, M \pm SD	3,6 \pm 1,8	3,1 \pm 1,4	2,9 \pm 0,9	3,4 \pm 1,5
Клинико-лабораторные показатели				
DAS28, M \pm SD	5,7 \pm 0,8*	5,7 \pm 0,8*	5,9 \pm 0,7*	4,6 \pm 0,6
CDAI, M \pm SD	28,5 \pm 7,6	32,9 \pm 9,9	31,1 \pm 10,8	27,8 \pm 10,1
SDAI, M \pm SD	28,1 \pm 7,2	34,2 \pm 10,2	33,9 \pm 11,3	27,0 \pm 9,2
СРБ, мг/л, M \pm SD	27,7 \pm 17,2*	13,3 \pm 9,1*	26,0 \pm 19,8*	2,8 \pm 0,92
СОЭ, мм/ч, M \pm SD	43,9 \pm 16,5*	29,8 \pm 14,6*	44,2 \pm 20,8*	10,1 \pm 3,5
HAQ, M \pm SD	0,79 \pm 0,4	1,11 \pm 0,65	1,0 \pm 0,62	0,71 \pm 0,4
РФ, M \pm SD	509,7 \pm 383,5	174 \pm 31,7	78 \pm 77,0	178,9 \pm 4,5
АЦЦП, M \pm SD	177,1 \pm 104,6	130 \pm 116,6	105,5 \pm 98,8	145,3 \pm 107,2
NT-proBNP, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	86,0 [25,7; 186,2]*	58,1 [25,5; 98]	81,0 [41,9; 122,0]	37,0 [23,2; 42,1]
Показатели ЭхоКГ				
ФВ ЛЖ, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [55; 63]*	67 [60; 70]*	63 [59; 66]*	71 [70; 74]
ИКСО ЛП, мл/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,9 [21,5; 31,7]	23,3 [17,4; 28,3]	22,4 [20,1; 28]	26,8 [21,4; 27,2]
TR V, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,55 [2,4; 2,6]	2,42 [2,37; 2,52]	2,31 [2,24; 2,46]	2,40 [1,8; 2,42]
Е/А ЛЖ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,95 [0,69; 1,2]	1,35 [1,15; 1,52]	1,24 [1,12; 1,63]	1,42 [1,17; 1,42]
Е' ЛЖ, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,08 [0,07; 0,09]	0,09 [0,08; 0,10]	0,12 [0,09; 0,13]	0,12 [0,11; 0,12]
Е/Е' ЛЖ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [7,8; 10,8]	8,4 [6,7; 9,5]	7,8 [6,9; 8,8]	7,4 [7,36; 7,5]
ГПД ЛЖ, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-16,0 [-12,9; -18,9]*	-19,7 [-17,4; -23,9]	-18,9 [-17,6; -20,6]	-20,8 [-18,9; -21,6]
Нарушение ГПД ЛЖ, n (%)	6 (85)*	4 (17)	5 (26)	1 (11)

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности; * – p<0,05 по сравнению с 4-й группой.

У пациентов с РА уровни ИЛ6 и ФНО α были статистически значимо выше, чем в контроле, а концентрация ИЛ1-Ра значимо не различалась (табл. 2). Повышение уровня ИЛ1-Ра выявлено у 31% пациентов с РА, ИЛ6 – у 83%, ФНО α – у 57%.

У больных РА с СДМ содержание ИЛ6 было выше, чем у пациентов с сохранной функцией ЛЖ (медиана – соответственно 14,7 [0,76; 38,5] и 7,8 [0,11; 17,5] пг/мл; $p < 0,05$). Уровни ФНО α (0,06 [0,007; 3,57] и 0,06 [0,007; 1,3] пг/мл соответственно) и ИЛ1-Ра (0,001 [0,007; 58,2] и 0,001 [0,001; 0,81] пг/мл соответственно) значимо не различались.

Больные РА ($n=61$) были разделены на четыре группы в зависимости от уровня ИЛ1-Ра, ИЛ6, ФНО α . В 1-ю группу включены пациенты с повышением уровня всех трех цитокинов ($n=9$), во 2-ю – двух ($n=19$), в 3-ю – одного ($n=23$), в 4-й группе ($n=10$) уровни цитокинов были нормальными. Пациенты в группах были проанализированы по возрасту, ТФР ССЗ, клинико-лабораторным и ЭхоКГ-показателям, отражающим систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, в том числе ГПД ЛЖ (табл. 3.)

Все четыре группы были сопоставимы по возрасту, ТФР ССЗ, РФ, АЦЦП, CDAI, SDAI, HAQ. Однако DAS28, СОЭ и уровень СРБ в 1–3-й группах были значимо выше, чем в 4-й. Отмечалось прогрессирующее снижение уровня триглицеридов от 1-й к 4-й группе, однако различия не были статистически значимыми. В 1-й группе выявлены значимо более низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и значимо более высокий уровень NT-proBNP, чем в 4-й группе.

Все четыре группы были сопоставимы по ИКСО ЛП, скорости TR V, E/E'. Все группы значимо различались по уровню ФВ, E'ЛЖ. Показатель ГПД ЛЖ в 1-й группе был значимо ниже, чем в 4-й.

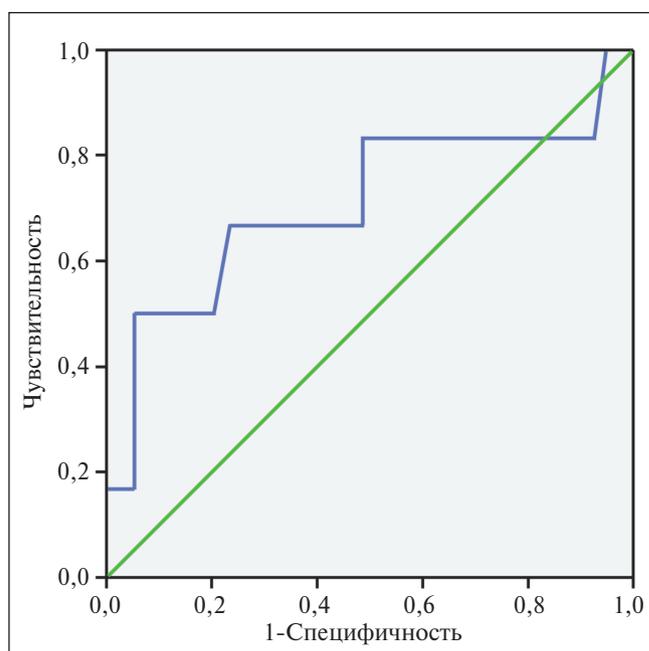
При проведении корреляционного анализа выявлены связи уровня ИЛ6 с ГПД ЛЖ ($r=-0,4$) и пиковой систолической скоростью миокарда – S' ($r=-0,3$); уровня ИЛ1-Ра с ФВ ($r=-0,5$), TR V ($r=0,3$), E' ЛЖ ($r=-0,4$), E/E' ($r=0,3$); уровня ФНО α с E' ЛЖ ($r=-0,3$), $p < 0,05$ во всех случаях.

Для определения значения ГПД ЛЖ, при котором отмечается повышение содержания всех трех цитокинов, была построена ROC-кривая. Точка разделения ГПД ЛЖ $\leq 18\%$ связана с повышением уровня всех цитокинов (AUC=0,71, 95% доверительный интервал, ДИ 0,43–0,98; $p < 0,05$). Чувствительность – 67%, специфичность – 74% (см. рисунок).

Обсуждение. Впервые нами были изучены уровни провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ1-Ра и ФНО α у больных РА с СДМ, соответствующей предстadium СН, согласно рекомендациям [4]. Новизна нашего исследования заключается в том, что мы впервые в оценке СДМ использовали как ЭхоКГ с методикой спекл-трекинг для оценки ГПД ЛЖ, так и уровень NT-proBNP.

Концентрации ИЛ6, ФНО α были значимо выше у пациентов с РА по сравнению с контролем, что согласуется с данными ранее проведенных исследований, продемонстрировавших значимое повышение уровня цитокинов у больных РА [11].

Однако у больных РА с СДМ только уровень ИЛ6 был значимо выше, чем у больных без дисфункции миокарда. Наши данные согласуются с результатами К.Р. Liang и соавт. [12], которые выявили связь между субклинической ДД ЛЖ у пациентов с РА и повышением концентрации ИЛ6, но не



Связь повышения уровня цитокинов с ГПД ЛЖ
Association of increased cytokine levels with GLSLV

наблюдали значимых корреляций с уровнем ФНО α [12]. Кроме того, мы обнаружили отрицательную связь между уровнем ИЛ6 и показателями ЭхоКГ, отражающими систолическую функцию миокарда.

Известно влияние ИЛ6 и его сигнальных путей на функцию миокарда. Повышение уровня ИЛ6 способствует ГЛЖ, усугубляя митохондриальную дисфункцию, вызванную окислительным стрессом, увеличивая экспрессию белков, связанных с митофагией, усиливает апоптоз кардиомиоцитов. Все это приводит к ремоделированию, снижению сократительной функции ЛЖ, развитию и прогрессированию СН [13].

В нашем исследовании также выявлена отрицательная связь между уровнем ФНО α и показателем E', отражающим нарушение диастолической функции. Постоянно повышенный уровень ФНО α может индуцировать апоптоз клеток и нарушать баланс между матриксными металлопротеиназами и тканевым ингибитором металлопротеиназ, что приводит к ремоделированию, ГЛЖ и ДД ЛЖ [12].

Мы исследовали уровень ИЛ1-Ра у больных РА. Повышенный уровень циркулирующего ИЛ1-Ра служит сурrogатным показателем активности ИЛ1 β , являясь более чувствительным маркером иммунной активации [14], и позволяет прогнозировать как атеросклеротические исходы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда) [14, 15], так и ухудшение непосредственно функции миокарда [15]. Имеются данные об усугублении клинической картины и исходов у больных СН под влиянием высокого уровня ИЛ1-Ра [14]. Это связано с нарушением систолической функции ЛЖ в результате снижения β -адренергической реакции кальциевых каналов [16] и с развитием ДД ЛЖ. В настоящей работе мы выявили отрицательные корреляции уровня ИЛ1-Ра с ФВ ЛЖ и показателями ЭхоКГ, отражающими диастолическую функцию ЛЖ.

В литературе встречаются исследования, посвященные изучению уровня ИЛ1-Ра у больных с клинически выраженной СН, в которых продемонстрировано прогрессирующее по-

вышение уровня ИЛ-1Ра при нарастании функционального класса СН [14]. Повышение содержания данного цитокина у пациентов на ранних стадиях СН требует дальнейшего изучения на большей когорте пациентов.

В основном оценивалась связь между одним цитокином и показателями ЭхоКГ, в то же время изучению комбинации цитокинов посвящено меньшее число исследований. В недавних публикациях подчеркивается прогностическая ценность объединения сердечно-сосудистых биомаркеров и цитокинов [17, 18]. Действительно, нами показано, что группа пациентов с РА и одновременным повышением содержания всех трех цитокинов имела более низкие значения ГПД ЛЖ, ФВ, ДД ЛЖ (Е/А, Е') и уровень NT-proBNP, чем пациенты с нормальным уровнем цитокинов. Также у больных РА с повышенной концентрацией цитокинов отмечаются ожидаемо более высокие показатели активности заболевания (DAS28, СРБ, СОЭ). Этот факт доказывает негативное влияние системного воспаления на функцию миокарда, что сопровождается повышением уровня NT-proBNP.

При проведении ROC-анализа установлено, что снижение ГПД ЛЖ < 18% сопровождается повышением уровня цитокинов (ИЛ6, ИЛ1-Ра и ФНОα).

Таким образом, повышение уровней всех трех цитокинов, отражающее более высокую воспалительную активность РА, приводит к более выраженному поражению миокарда. Ранее нами было показано, что комбинированная терапия метотрексатом и ГИБП способствовала улучшению функции миокарда у больных ранним РА по сравнению с монотерапией метотрексатом [19].

В нашем исследовании пациенты всех групп значимо не различались по ТФР ССЗ. Только уровень ХС ЛПВП был значимо ниже в группе больных с повышением концентрации трех цитокинов по сравнению с группой с нормальным их уровнем. Это объясняется влиянием воспаления на липидный профиль (так называемый липидный парадокс) со снижением содержания ХС ЛПВП и повышением индекса атерогенности [20].

Заключение. У больных РА и СДМ отмечается значимо более высокий уровень ИЛ6, чем у остальных пациентов. Одновременное повышение уровня ИЛ6, ИЛ1-Ра и ФНОα приводит к более выраженному ухудшению как систолической, так и диастолической функции миокарда, но не влияет на встречаемость ТФР ССЗ. Воспаление при РА ухудшает миокардиальную функцию сердца.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8-26. Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):8-26. (In Russ.).
- Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):412-20. doi: 10.1002/art.20855.
- Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1601-6. doi: 10.3899/jrheum.100979.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2024;29(11):6162. (In Russ.).
- Toldo S, Gallone G, Abbate A. Inhibitors of the Interleukin-1 Receptor Accessory Protein Signaling: Another Asset in the Cardio-Immunology Toolbox. *Circ Heart Fail*. 2024 Dec;17(12):e012244. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012244.
- Васюк ЮА, Дударенко ОП, Юшук ЕН и др. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006;2(4):63-70. Vasuk UA, Dudarenko OP, Uschuk EN, et al. "Cytokine" model of pathogenesis of chronic heart failure and the opportunities of new therapeutic strategy in decompensated patients. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2006;2(4):63-70. (In Russ.).
- Park E, Griffin J, Bathon JM. Myocardial Dysfunction and Heart Failure in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Feb;74(2):184-199. doi: 10.1002/art.41979.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Mar;7(2):79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
- Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;16(1):1-11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184.
- Лапкина НА, Баранов АА, Колинко АА и др. Провоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: связь с активностью и субтипами заболевания. Русский медицинский журнал. 2024;(6):47-51. Lapkina NA, Baranov A, Kolinko AA, et al. Pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: relationship with activity and subtypes of the disease. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2024;(6):47-51. (In Russ.).
- Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1665-70. doi: 10.1136/ard.2009.124362.
- Su JH, Luo MY, Liang N, et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 24;12:745061. doi: 10.3389/fphar.2021.745061.
- Schofer N, Ludwig S, Rübsamen N, et al. Prognostic impact of Interleukin-1 receptor antagonist in patients with documented coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2018 Apr 15;257:24-29. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.055.
- Herder C, de Las Heras Gala T, Carstensen-Kirberg M, et al. Circulating levels of interleukin 1-receptor antagonist and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of six population-based cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Jun;37(6):1222-1227. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309307.
- Алиева АМ, Кисляков ВА, Воронкова КВ и др. Интерлейкин-1 — биологический маркер при сердечной недостаточности. Архив внутренней медицины. 2022;12(6):422-429. Alieva AM, Kislyakov VA, Voronkova KV, et al. Interleukin-1 is a biological marker for heart failure. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*. 2022;12(6):422-429. (In Russ.).
- Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR, et al. Inflammation, Cholesterol, Lipoprotein(a), and 30-Year Cardiovascular Outcomes in Women. *N Engl J Med*. 2024 Dec 5;391(22):2087-2097. doi: 10.1056/NEJMoa2405182.

18. Bahrami HSZ, Juergensen PG, Hove JD, et al. Association between interleukin-6, suPAR, and hsCRP with subclinical left ventricular dysfunction in type 1 diabetes: The Thousand & 1 study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025 Apr;222:112071. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112071.
19. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat-to-target», на диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом в течение 18 месяцев наблюдения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(4):398-403.
- Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. The effect of antirheumatic therapy conducted in accordance with the principle of the "treat-to-target" strategy on diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis during 18 months of follow-up. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2015;11(4):398-403. (In Russ.).
20. Venetsanopoulou AI, Pelechas E, Voulgari PV, et al. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int.* 2020 Aug;40(8):1181-1191. doi: 10.1007/s00296-020-04616-2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.06.2025/05.09.2025/10.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания № 124061300101-9 «Персонализированный подход к ранней диагностике хронической сердечной недостаточности при 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.

The article was prepared within the framework of the state assignment № 124061300101-9 "Personalized approach to the early diagnosis of chronic heart failure in 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.

Кириллова И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

Потапова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Семашко А.С. <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0267-217X>

Диатроптов М.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Микроархитектоника костной ткани при ревматоидном артрите: фокус на трабекулярный костный индекс

Козырева М.В., Никитинская О.А., Демин Н.В., Торопцова Н.В.

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

Цель исследования – изучить показатели активности воспаления и биохимические маркеры костного обмена как факторы, влияющие на микроархитектонику кости, оцененную по трабекулярному костному индексу (ТКИ), у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В одномоментном исследовании участвовали 124 женщины с достоверным РА (средний возраст – $60,3 \pm 10,0$ лет). Проведены анкетирование по разработанному опроснику, лабораторное обследование, рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника (L1–IV) с определением ТКИ.

Результаты и обсуждение. Дегradированная микроархитектоника костной ткани выявлена у 33,9%, частично дегradированная – у 21,8%, нормальная – у 44,3% женщин с РА. В однофакторном регрессионном анализе возраст ($p < 0,001$), длительность постменопаузы ($p = 0,035$), уровни мочевиной кислоты (МК; $p = 0,023$), щелочной фосфатазы (ЩФ; $p = 0,021$), антител к циклическому цитруллинному пептиду (АЦЦП; $p = 0,037$) и фосфора ($\beta = 0,23$; $p = 0,011$) коррелировали со значением ТКИ.

Заключение. Нормальная микроархитектоника выявлена лишь у 44,3% женщин с РА. ТКИ негативно взаимосвязан с возрастом, длительностью постменопаузы, уровнем МК, ЩФ и АЦЦП и позитивно – с уровнем фосфора. Не наблюдалось корреляции между значением ТКИ и показателями воспалительной активности РА.

Ключевые слова: трабекулярный костный индекс; микроархитектоника кости; ревматоидный артрит; мочевиной кислота; щелочная фосфатаза; антитела к циклическому цитруллинному пептиду.

Контакты: Мария Витальевна Козырева; doginya@yandex.ru

Для цитирования: Козырева МВ, Никитинская ОА, Демин НВ, Торопцова НВ. Микроархитектоника костной ткани при ревматоидном артрите: фокус на трабекулярный костный индекс. Современная ревматология. 2025;19(6):42–47. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-42-47>

Bone microarchitecture in rheumatoid arthritis: focus on trabecular bone index

Kozyreva M.V., Nikitinskaya O.A., Demin N.V., Toropectsova N.V.

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

Objective: to investigate indicators of inflammatory activity and biochemical markers of bone metabolism as factors influencing bone microarchitecture, assessed by the trabecular bone index (TBI), in women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. A cross-sectional study included 124 women with verified RA (mean age 60.3 ± 10.0 years). A survey using a proprietary questionnaire, laboratory testing, and lumbar spine (L1–IV) X-ray densitometry with determination of TBI were performed.

Results and discussion. Degraded bone microarchitecture was found in 33.9%, partially degraded in 21.8%, and normal in 44.3% of women with RA. In univariate regression analysis, age ($p < 0.001$), duration of postmenopause ($p = 0.035$), levels of uric acid (UA; $p = 0.023$), alkaline phosphatase (ALP; $p = 0.021$), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP; $p = 0.037$), and phosphorus ($\beta = 0.23$; $p = 0.011$) correlated with TBI values.

Conclusion. Normal bone microarchitecture was found in only 44.3% of women with RA. TBI was negatively associated with age, duration of postmenopause, levels of UA, ALP, and anti-CCP, and positively with phosphorus level. No correlation was observed between TBI values and indicators of RA inflammatory activity.

Keywords: trabecular bone index; bone microarchitecture; rheumatoid arthritis; uric acid; alkaline phosphatase; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Contact: Maria Vitalyevna Kozyreva; doginya@yandex.ru

For citation: Kozyreva MV, Nikitinskaya OA, Demin NV, Toropectsova NV. Bone microarchitecture in rheumatoid arthritis: focus on trabecular bone index. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):42–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-42-47>

Прочность кости, определяющая риск перелома, характеризуется рядом количественных и качественных показателей. Долгое время в рутинной клинической практике оценивались только количественные характеристики прочности кости (минеральная плотность кости — МПК — и содержание в ней минералов) с помощью двухэнергетической абсорбциометрии, а получить косвенное представление о качестве костной ткани можно было с помощью изучения маркеров костного обмена. Появление нового неинвазивного метода — определения трабекулярного костного индекса (ТКИ) — дает дополнительную информацию о состоянии микроархитектоники кости у пациентов, которым было проведено денситометрическое исследование позвоночника, как на текущий момент, так и ретроспективно.

Сегодня имеется достаточно данных о влиянии ряда факторов на величину МПК и скорость ее потери при различных заболеваниях и состояниях, но в отношении ТКИ такой информации мало. Показано, что величина ТКИ связана с возрастом, наличием различных заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, гиперкортицизм, хроническая болезнь почек, иммуновоспалительные ревматические заболевания — ИВРЗ, — гиперпаратиреоз) и приемом лекарственных препаратов (ингибиторов ароматазы, глюкокортикоидов — ГК), а низкие значения этого индекса позволяют прогнозировать риск переломов лучше, чем только МПК или сочетание клинических факторов риска, оцененных с помощью алгоритма FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [1].

В ряде работ, посвященных изучению ТКИ при ИВРЗ, установлено, что больные ревматоидным артритом (РА) [2–4], аксиальным спондилоартритом [5], анкилозирующим спондилитом [6–7], ревматической полимиалгией [8], системной красной волчанкой [9] и системным склерозом [10] имеют более низкие показатели ТКИ, которые позволяют более точно определить риск возможных переломов. Однако сведения о предикторах низкого ТКИ, связанных с тем или иным ИВРЗ, ограничены и противоречивы. Это касается и РА. В исследовании S. Tavassoli и соавт. [11], включавшем небольшое число пациентов с РА, было показано, что более старший возраст и большая длительность болезни ассоциировались с более низкими значениями ТКИ, а текущий прием ГК не оказывал влияния на величину этого индекса. В другой работе выявлено, что ТКИ у женщин с РА старше 50 лет в постменопаузе обратно коррелировал с кумулятивной дозой ГК, в то время как связи активности заболевания (по Disease Activity Score 28, DAS28) с низкими значениями ТКИ не обнаружено [3]. Аналогичные результаты были продемонстрированы A. Cogrado и соавт. [12], которые у пациентов с РА наблюдали обратную зависимость ТКИ от кумулятивной дозы ГК, но только при использовании высоких доз этих препаратов, и отсутствие зависимости ТКИ от активности РА.

Имеется ограниченная информация о связи с ТКИ в популяции большинства биохимических параметров, характеризующих костный обмен, таких как креатинин, клубочковая фильтрация, щелочная фосфатаза (ЩФ), сывороточный кальций и фосфор, мочевиная кислота (МК), СРБ, витамин D и паратиреоидный гормон (ПТГ) [13–15], однако для РА таких данных нет. Также нет работ, оценивающих влияние аутоантител, связанных с РА, на величину ТКИ, хотя известно, что МПК значимо ниже у пациентов, позитивных по анти-

телам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), и у лиц с высоким уровнем ревматоидного фактора (РФ) [16, 17]. Учитывая это, мы решили выяснить, какие маркеры воспаления и костного обмена при РА влияют на микроархитектонику кости, оцененную по ТКИ.

Цель исследования — изучить влияние показателей активности воспаления и биохимических маркеров костного обмена на микроархитектонику кости, оцененную по ТКИ, у женщин с РА.

Материал и методы. В исследовании участвовали 124 женщины.

Критерии включения: возраст старше 40 лет, достоверный диагноз РА, соответствовавший критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: лица, имевшие перекрестные иммуновоспалительные синдромы, коморбидные заболевания, потенциально влияющие на костную ткань, а также индекс массы тела (ИМТ) <15 или >37 кг/м².

Все пациентки прошли анкетирование, включавшее вопросы о возрасте, наличии и длительности постменопаузы, курении на момент исследования, длительности РА, длительности приема и дозах ГК. Для оценки активности РА использовали индекс DAS28. Измеряли рост и массу тела пациенток для подсчета ИМТ: 18,5 ≤ ИМТ < 25,0 кг/м² рассматривался как нормальный, 25,0 ≤ ИМТ < 30,0 кг/м² — как избыточная масса тела, ИМТ ≥ 30,0 кг/м² — как ожирение. У всех женщин определяли СОЭ, уровень ЩФ, кальция общего, фосфора, МК, альбумина, ПТГ, сывороточного витамина D (25(OH)D), РФ, СРБ и АЦЦП.

ТКИ рассчитывался на уровне поясничного отдела позвоночника (L₁₋₄) с помощью программного обеспечения TBS Insight, версия 3.0, после проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) L₁₋₄ на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE, США). ТКИ ≤ 1,23 соответствовал деградированной микроархитектонике костной ткани, 1,23 < ТКИ < 1,31 — частично деградированной и ТКИ ≥ 1,31 — нормальной структуре кости.

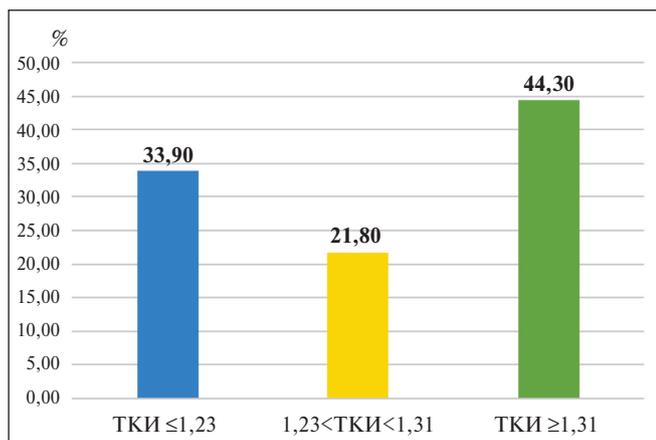
Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели проверялись на соответствие закону нормального распределения с применением критерия Шапиро—Уилка и в зависимости от полученных результатов были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD) или медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные показатели были выражены в процентах. Сравнительный анализ проводился с использованием параметрических (t-критерия Стьюдента) и непараметрических (U-тест Манна—Уитни) методов для непрерывного ряда количественных признаков и критерия χ² Пирсона для дискретных признаков. Ассоциации между признаками устанавливались с помощью корреляционного анализа по Спирмену (ρ) и Кендаллу (τ), однофакторного линейного регрессионного анализа.

Таблица 1. Характеристика пациенток с РА (n=124)
Table 1. Characteristics of RA patients (n=124)

Показатель	Значение
Длительность заболевания, годы	8,0 [3,2; 13,0]
DAS28	5,0 [4,3; 5,7]
РФ+, n (%)	95 (76,6)
АЦЦП+, n (%)	90 (72,6)
РФ, МЕ/мл	50,6 [9,6; 197,5]
АЦЦП, Ед/мл	72,7 [7,3; 218,1]
СОЭ, мм/ч	22,6 [13,0; 38,0]
СРБ, мг/л	5,5 [1,3; 12,5]
25(ОН)D, нг/мл	25,4 [18,6; 35,3]
ПТГ, пг/мл	28,4 [17,5; 32,8]
ЩФ, ед/л	79,0 [61,3; 96,4]
Кальций общий, ммоль/л	2,4 [2,3; 2,5]
Фосфор, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,3]
МК, мкмоль/л	268,0 [206,0; 316,1]
Альбумин, г/л	43,0 [40,2; 46,1]
Прием ГК, n (%)	65 (52,4)
Прием бисфосфонатов, n (%)	10 (8,0)
ТКИ	1,28 [1,20; 1,37]

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе.



Частота нарушенной микроархитектоники костной ткани, оцененной по ТКИ, у пациенток с РА
Frequency of impaired bone microarchitecture in RA patients assessed by TBI

Результаты. В табл. 1 представлена характеристика 124 пациенток с РА (средний возраст – 60,1±10,0 лет), включенных в исследование. 19 (15,3%) из 124 пациенток были в пременопаузе, остальные 105 (84,7%) находились в постменопаузальном периоде, медиана которого составила 14 [5,0;

19,0] лет. Среди включенных в исследование курили 12 (9,6%) женщин. Средний ИМТ равнялся 25,6±4,4 кг/м², при этом ожирение имели 23 (18,5%), избыточную массу тела – 44 бьных (35,4%), нормальный ИМТ – 56 (45,1%), а ИМТ < 18 кг/м² – 1 (1%).

Для оценки активности заболевания использовался индекс DAS28-СОЭ, среднее значение которого составило 4,9±1,2 балла. Высокая активность РА выявлена у 58 (46,8%), умеренная – у 60 (48,4%), а низкая – у 6 (4,8%) обследованных.

Деградирующая микроархитектоника кости обнаружена у 42 (33,9%), частично деградирующая – у 27 (21,8%), нормальная – у 55 (44,3%) пациенток с РА (см. рисунок). При высокой активности РА низкий ТКИ имелся у 24 (41,4%) больных, при умеренной – у 18 (30,0%), а при низкой таких пациенток не выявлено (p>0,05).

В соответствии с поставленной целью больные были разделены на две группы: с нарушенной микроархитектоникой, в которую вошли пациентки с деградирующей и частично деградирующей трабекулярной костью по ТКИ, и с нормальной микроархитектоникой костной ткани. Пациентки с нарушенной микроархитектоникой были значимо старше (p=0,0007), имели более высокие уровни РФ (p=0,004), АЦЦП (p=0,011), ЩФ (p=0,045) и МК (p=0,001) по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения ТКИ. По остальным анализируемым параметрам различий между группами не было (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа была установлена отрицательная взаимосвязь ТКИ с возрастом (r=-0,36, p<0,0001), длительностью постменопаузы (r=-0,17, p<0,05), уровнями МК (r=-0,28, p<0,001), ПТГ (r=-0,29, p<0,05), ЩФ (r=-0,22, p=0,007), РФ (r=-0,20, p=0,025) и АЦЦП (r=-0,22, p=0,020). Кроме того, ТКИ положительно коррелировал с уровнем фосфора (r=0,29, p<0,05). Такие показатели, как содержание альбумина, общего кальция, СОЭ, СРБ, 25(ОН)D, КК, DAS28, длительность РА, кумулятивная доза ГК, не были связаны с величиной ТКИ (p>0,05).

В однофакторном линейном регрессионном анализе была подтверждена негативная связь ТКИ с возрастом пациенток (p<0,001), длительностью постменопаузы (p=0,035), уровнем МК (p=0,023), ЩФ (p=0,021) и АЦЦП (p=0,037) и положительная – с уровнем фосфора в сыворотке крови (p=0,011), в то же время ассоциация уровнем РФ и ПТГ не подтвердилась (p>0,05).

Обсуждение. Появление новых технологий в клинической практике позволяет лучше оценивать состояние пациента и своевременно назначать или корректировать лечение. ТКИ, значения которого характеризуют состояние микроархитектоники костной ткани, в дополнение к МПК дает возможность более точно определить риск будущего перелома и принять решение о тактике ведения пациента. Но наиболее ценной является информация о тех факторах, которые могут влиять на этот показатель и приводить к его снижению, особенно у пациенток, которые относятся к группе риска, в том числе у больных РА. Отмечено, что РА не только способствует потере МПК, но и приводит к нарушению микроархитектоники кости [2–4]. Кроме того, для лечения РА применяются ГК, оказывающие доказанное негативное действие на МПК и качество костной ткани [1]. В нескольких работах было установлено, что кумулятивная доза ГК обратно коррелирует с ТКИ [3, 12], однако мы не обнаружили такой взаимосвязи: значение ТКИ у пациенток в нашей выборке не зависело от

Таблица 2. Сравнительная характеристика женщин с РА в зависимости от значения ТКИ
Table 2. Comparative characteristics of RA patients depending on TBI value

Показатель	ТКИ <1,31 (n=69)	ТКИ ≥1,31 (n=55)	p
Возраст, годы, M±SD	63,1±8,6	57,1±10,7	0,0007
ИМТ, кг/м ² , M±SD	25,7±4,4	25,4±4,4	>0,05
Курение, n (%)	9 (13,4)	3 (5,2)	>0,05
Длительность постменопаузы, годы	14,0 [7,0; 19,0]	12,5 [5,0; 18,0]	>0,05
Длительность заболевания, годы	8,0 [3,0; 13,0]	7,3 [5,0; 13,5]	>0,05
РФ+, n (%)	56 (81,2)	39 (70,1)	>0,05
АЦЦП+, n (%)	53 (76,8)	37 (67,3)	>0,05
DAS28	5,1 [4,3; 5,8]	4,8 [4,1; 5,6]	>0,05
Прием ГК, n (%)	40 (59,7)	27 (46,9)	>0,05
СОЭ, мм/ч	23,5 [14,0; 38,0]	22,0 [13,0; 42,0]	>0,05
СРБ, мг/л	7,8 [3,2; 14,5]	4,3 [1,4; 10,1]	>0,05
РФ, МЕ/мл	103,0 [16,3; 334,0]	38,8 [9,4; 111,0]	0,004
АЦЦП, Ед/мл	133,5 [9,5; 265,3]	43,1 [6,1; 132,8]	0,011
25(ОН)D, нг/мл	26,7 [19,5; 32,6]	26,3 [17,8; 43,6]	>0,05
ПТГ, пг/мл	29,0 [20,5; 38,6]	23,4 [17,7; 33,4]	>0,05
ЩФ, ед/л	83,7 [68,3; 104,0]	73,0 [57,6; 92,0]	0,045
Кальций общий, ммоль/л	2,4 [2,3; 2,5]	2,4 [2,3; 2,5]	>0,05
Фосфор, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,2]	1,2 [1,1; 1,3]	>0,05
МК, мкмоль/л	288,0 [232,8; 324,1]	254,1 [196,0; 286,8]	0,001
КК, по формуле Кокрофта–Голта	80,0 [68,0; 97,0]	97,0 [70,0; 102,0]	>0,05
Альбумин, г/л	42,8 [41,0; 47,1]	44,5 [40,2; 46,3]	>0,05

Примечание. КК – клиренс креатинина.

кумулятивной дозы ГК. Также мы не выявили связи активности РА с более низкой величиной ТКИ. Оказалось, что значения ТКИ у больных с разным уровнем активности РА существенно не различались, а такие показатели, как DAS28, СОЭ и СРБ, не коррелировали с величиной ТКИ. Аналогичные результаты получены в других работах [2, 3]. В одной из них у женщин с РА не обнаружено связи ТКИ с лабораторными показателями активности заболевания (СОЭ и СРБ) и в обеих работах показано отсутствие связи ТКИ с DAS28. В то же время, по данным ретроспективного исследования 39 пациентов с РА, наблюдалась отрицательная корреляция между ТКИ и DAS28 ($r=-0,37$, $p=0,04$), но, как указывают сами авторы, небольшое число больных и отсутствие оценки других параметров активности РА (Simplified Disease Activity Index, SDAI; Clinical Disease Activity Index, CDAI) и рентгенологических изменений не позволяют сделать выводы о степени влияния активности РА на микроархитектонику кости, оцененную по ТКИ [18].

Мы установили, что пациентки со сниженным ТКИ имели значимо более высокий уровень РФ и АЦЦП по

сравнению с таковым у женщин с нормальной микроархитектоникой трабекулярной кости, однако различий в частоте позитивности по АЦЦП и РФ не выявлено. В то же время M.R. Senosi и соавт. [19] отмечают, что ТКИ был значимо ниже у серопозитивных по РФ и АЦЦП пациентов по сравнению с серонегативными ($p=0,001$ и $p=0,005$ соответственно).

У наших больных РА наблюдалась негативная корреляция ТКИ с уровнем МК и ЩФ и позитивная – с уровнем фосфора. Аналогичной информации в отношении ТКИ и РА в литературе мы не встретили, но данные популяционного исследования 5895 лиц старше 20 лет (3061 мужчина и 2834 женщины) из Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 2005–2008 гг. свидетельствуют о том, что уровень МК у взрослых значимо взаимосвязан с ТКИ и отрицательно коррелирует с его значениями ($p<0,0001$) [13]. Также в этой работе было показано, что в популяции возраст, ИМТ, прием кальция, скорость клубочковой фильтрации, уровни ЩФ, кальция, фосфора и

СРБ в крови значимо коррелировали с ТКИ, и в отношении части из перечисленных переменных в нашем исследовании получены схожие результаты: с ТКИ негативно были связаны возраст и уровень ЩФ, а позитивно – концентрация фосфора. В других работах, в которых анализировались результаты обследования популяционных выборок NHANES в 2005–2006 гг. (общее число участников – 4464, из них 2148 мужчин и 2316 женщин), выявлена отрицательная связь между уровнем сывороточного ПТГ и ТКИ [14] и значимая положительная связь между уровнем 25ОНД в сыворотке крови и ТКИ ($p < 0,001$) [15]. У наших пациенток с РА отмечалась обратная корреляция между ТКИ и уровнем ПТГ, а связь ТКИ с уровнем 25ОНД не обнаружена.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений: небольшая выборка пациентов, включающая только лиц женского пола; одномоментное исследование; отсутствие оценки влияния проводимой базисной терапии основного заболевания и антиостеопоротического лечения.

Заключение. У пациенток с РА частота деградированной микроархитектоники костной ткани составила 33,9%, частично деградированной – 21,8%, нормальной – 44,3%. Величина ТКИ зависела от возраста, продолжительности постменопаузы, уровня ЩФ, фосфора, МК и АЦЦП. Учитывая неоднозначность полученных результатов, недостаток очевидных данных о влиянии течения РА и системного воспаления на микроархитектонику кости, требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

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

1. Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int.* 2023 Sep;34(9):1501-1529. doi: 10.1007/s00198-023-06817-4.
2. 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.
3. Choi YJ, Chung YS, Suh CH, et al. Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;96(45):e8661. doi: 10.1097/MD.0000000000008661.
4. Buehring B, Thomas J, Wittkämper T, et al. Evaluation of the trabecular bone score (TBS) in routine clinical care of patients with inflammatory rheumatic and non-inflammatory diseases: correlation with conventional bone mineral density measurement and prevalence of vertebral fractures. *Z Rheumatol.* 2020 Dec;79(10):1067-1074. doi: 10.1007/s00393-020-00764-9.
5. Kang KY, Kim IJ, Park SH, Hong YS. Associations between trabecular bone score and vertebral fractures in patients with axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jun 1;57(6):1033-1040. doi: 10.1093/rheumatology/key027.
6. Richards C, Hans D, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS) predicts fracture in ankylosing spondylitis: the Manitoba BMD registry. *J Clin Densitom.* 2020 Oct-Dec;23(4):543-548. doi: 10.1016/j.jocd.2020.01.003.
7. Zuchowski P, Dura M, Jeka D, Waszczak-Jeka M. The applicability of trabecular bone score for osteoporosis diagnosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2022 May;42(5):839-846. doi: 10.1007/s00296-022-05109-0.
8. Kim HA, Lee HY, Jung JY, et al. Trabecular bone score is a useful parameter for the prediction of vertebral fractures in patients with polymyalgia rheumatica. *J Clin Densitom.* 2020 Jul-Sep;23(3):373-380. doi: 10.1016/j.jocd.2019.05.006.
9. Lai EL, Huang WN, Chen HH, et al. Degraded microarchitecture by low trabecular bone score is associated with prevalent vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Osteoporos.* 2020 Mar 27;15(1):54. doi: 10.1007/s11657-020-00726-3.
10. 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.
11. Tavassoli S, Rajaei A, Emam MM, Farsad F. Evaluating the value-added of the trabecular bone score in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Iran Med.* 2021 Mar 1;24(3):193-198. doi: 10.34172/aim.2021.30.
12. Corrado A, Rotondo C, Mele A, et al. Influence of glucocorticoid treatment on trabecular bone score and bone remodeling regulators in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021 Jul 6;23(1):180. doi: 10.1186/s13075-021-02562-3.
13. 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.
14. Zhao T, Li Y, Tian J, et al. Unraveling the relationship between serum parathyroid hormone levels and trabecular bone score: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2024 Jun 6;14(1):13065. doi: 10.1038/s41598-024-63979-9.
15. Yang SW, Lin YJ, Cheng YW, et al. Unraveling the relationship between serum 25 hydroxyvitamin D levels and trabecular bone score in American adults. *Pol Arch Intern Med.* 2022 Oct 21;132(10):16311. doi: 10.20452/pamw.16311.
16. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Oct 6;18(1):226. doi: 10.1186/s13075-016-1116-9.
17. Amkreutz JAMP, de Moel EC, Theander L, et al. Association Between Bone Mineral Density and Autoantibodies in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jun;73(6):921-930. doi: 10.1002/art.41623.
18. Paolino S, Hysa E, Stoian SA, et al. Metabolic Profile and Bone Status in Post-Menopausal Women with Rheumatoid Arthritis: A Monocentric Retrospective Survey. *Nutrients.* 2021 Sep 11;13(9):3168. doi: 10.3390/nu13093168.
19. 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.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.06.2025/30.08.2025/07.09.2025

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.

The article was prepared within the framework of the research project (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.

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

Никитинская О.А. <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

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

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

Периферическая артериальная болезнь в ревматологии

Середавкина Н.В.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Глухова С.И.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

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

Цель исследования — оценить частоту поражения сосудов по типу облитерирующего тромбангиита (ОТ) и его взаимосвязь с клинико-лабораторными проявлениями у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Материал и методы. В исследование включено 172 пациента (30 мужчин и 142 женщины): 22 (13%) с изолированным «первичным» АФС (ПАФС), 66 (38%) с СКВ и 84 (49%) с СКВ + АФС. Медиана возраста составила 36 [30; 46] лет. Длительность болезни в группе СКВ + АФС была больше, чем в группах ПАФС и СКВ (медиана — соответственно 17 [9; 21]; 5 [2; 13] и 7 [3; 12] лет; $p < 0,05$). Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в связи с обострением основного заболевания и прошли комплексное обследование.

Результаты и обсуждение. Поражение сосудов по типу ОТ было зарегистрировано у 17 (10%) из 172 пациентов: 1 с ПАФС, 13 с СКВ + АФС и 3 с СКВ. На развитие ОТ у больных СКВ + АФС влияли следующие факторы: дислипидемия (отношение шансов, ОШ 10,74; 95% доверительный интервал, ДИ 3,29–34,99; $p < 0,01$), артериальная гипертензия (ОШ 7,19; 95% ДИ 1,98–26,07; $p < 0,01$) и синдром Рейно (ОШ 7,72; 95% ДИ 2,61–22,82, $p < 0,01$). В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, согласно которой число асептических некрозов костей, число язв голеней за весь срок заболевания, тип тромбоза, длительность АФС, дебют заболевания с признаков АФС, сетчатое ливедо, повышенные уровни IgG-антител к кардиолипину, к β_2 -гликопротеину 1, общего холестерина, СРБ и увеличение числа лейкоцитов ассоциируются с большей вероятностью развития ОТ у больных СКВ и/или АФС.

Заключение. Факторами риска развития ОТ у больных СКВ и АФС являются асептические некрозы костей, трофические язвы голеней, длительность АФС, сетчатое ливедо, повышенные уровни IgG-антител к кардиолипину, к β_2 -гликопротеину 1, общего холестерина, СРБ и увеличение числа лейкоцитов

Ключевые слова: облитерирующий тромбангиит; антифосфолипидные антитела; системная красная волчанка; антифосфолипидный синдром.

Контакты: Наталия Валерьевна Середавкина; n_seredavkina@mail.ru

Для цитирования: Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Глухова СИ, Лиля АМ. Периферическая артериальная болезнь в ревматологии. Современная ревматология. 2025;19(6):48–55. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-48-55>

Peripheral arterial disease in rheumatology

Seredavkina N.V.¹, Rheshtnyak T.M.^{1,2}, Glukhova S.I.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Objective: to assess the frequency of thromboangiitis obliterans (TAO) vascular lesions and its association with clinical and laboratory manifestations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS).

Material and methods. The study included 172 patients (30 men and 142 women): 22 (13%) with isolated “primary” APS (pAPS), 66 (38%) with SLE, and 84 (49%) with SLE + APS. The median age was 36 [30; 46] years. Disease duration in the SLE + APS group was longer than in the pAPS and SLE groups (median [7 [9; 21], 5 [2; 13], and 7 [3; 12] years, respectively; $p < 0.05$). All patients were hospitalized at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology due to exacerbation of the underlying disease and underwent a comprehensive examination.

Results and discussion. Vascular lesions of the TAO type were recorded in 17 (10%) of 172 patients: 1 with pAPS, 13 with SLE + APS, and 3 with SLE. The development of TAO in patients with SLE + APS was influenced by the following factors: dyslipidemia (odds ratio, OR 10.74; 95% confidence interval, CI 3.29–34.99; $p < 0.01$), arterial hypertension (OR 7.19; 95% CI 1.98–26.07; $p < 0.01$), and Raynaud’s syndrome (OR 7.72; 95% CI 2.61–22.82; $p < 0.01$). As a result of multivariate analysis, a prognostic model was obtained, according to which the number of aseptic bone necroses, the number of lower leg ulcers over the entire disease course, the type of thrombosis, APS duration, disease onset with APS manifestations, livedo reticularis, elevated levels of IgG antibodies to cardiolipin, to β_2 -glycoprotein 1, total cholesterol, C-reactive protein (CRP), and an increase in leukocyte count are associated with a higher probability of TAO development in patients with SLE and/or APS.

Conclusion. Risk factors for the development of TAO in patients with SLE and APS are aseptic bone necroses, trophic ulcers of the lower legs, APS duration, livedo reticularis, elevated levels of IgG antibodies to cardiolipin, to β_2 -glycoprotein 1, total cholesterol, CRP, and an increased leukocyte count.

Keywords: *thromboangiitis obliterans; antiphospholipid antibodies; systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome.*

Contact: *Nataliya Valerievna Sereдавкина; n_sereдавкина@mail.ru*

For citation: *Sereдавкина NV, Rheshetnyak TM, Glukhova SI, Lila AM. Peripheral arterial disease in rheumatology. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(6):48–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-48-55>*

«Периферическая артериальная болезнь» (ПАБ) — один из терминов, характеризующих хроническое окклюзионное заболевание артерий верхних и нижних конечностей. Приблизительно 70% пациентов с ПАБ старше 50 лет страдают облитерирующим заболеванием артерий атеросклеротического происхождения, 20% — облитерирующим тромбангиитом (ОТ) и оставшиеся 10% имеют васкулопатию на фоне сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний и др. [1]. ОТ, или болезнь Винивартера—Бюржера — сегментарный тромботический острый и хронический воспалительный процесс в мелких и средних артериях и венах, преимущественно верхних и нижних конечностей, но в редких случаях могут вовлекаться церебральные, коронарные, почечные и мезентериальные сосуды [2]. Заболевание поражает молодых мужчин и характеризуется болью в ногах, перемежающейся хромотой и ишемическими изменениями — от цианоза до язв или сухой гангрены. За 120 лет с момента описания ОТ концепция его диагностики и механизма развития изменилась: была выявлена взаимосвязь курения с прогрессированием и прогнозом заболевания. Обнаружена связь ОТ с главным комплексом гистосовместимости (антигенами HLA-A9, HLA-B54-MICA-1.4, HLA-DRB1, HLA-DPB1), выделена также отдельная форма ОТ, ассоциированная с антифосфолипидными антителами (аФЛ) [3].

К классическим аФЛ относятся: антитела к кардиолипину (аКЛ), антитела к β_2 -гликопротеину 1 (β_2 ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА), которые входят в классификационные критерии и системной красной волчанки (СКВ) [4], и антифосфолипидного синдрома (АФС) [5].

СКВ — хроническое полисиндромное заболевание, которое наблюдается преимущественно у молодых женщин и девушек и возникает на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам, с развитием аутоиммунного и иммунокомплексного хронического воспаления и поражением различных органов и систем [6]. АФС наиболее часто диагностируется при СКВ, относится к приобретенным тромбофилическим заболеваниям и характеризуется рецидивирующими тромбозами и акушерской патологией на фоне повышенного синтеза антител к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипид-связывающим белкам крови [7]. Поскольку изолированный «первичный» АФС (ПАФС) может быть вариантом дебюта СКВ, достоверный диагноз можно установить только в процессе длительного наблюдения за пациентами (≥ 5 лет после начала заболевания, этот срок сокращен до 3 лет в критериях 2023 г.) [5].

СКВ и АФС развиваются у молодых социально активных мужчин и женщин детородного возраста, относятся к прогрессирующим заболеваниям и в отсутствие лечения могут привести к неконтролируемой выработке антител, повреждению внутренних органов вплоть до полиорганной недостаточности и летального исхода [8]. В свою очередь, прогрессирующее течение ОТ в рамках СКВ и АФС обуславливает

развитие критической ишемии, неэффективность эндоваскулярной реконструкции сосудистого русла (рецидивирующие тромбозы стентов и/или сосудов после хирургического вмешательства), ампутацию конечности и инвалидизацию. В свете этого актуальность приобретают диагностика ОТ на ранней стадии, выявление и модификация факторов риска, а также своевременное назначение лечения.

Цель исследования — оценить частоту поражения сосудов по типу ОТ и его взаимосвязь с клинико-лабораторными проявлениями у больных СКВ и АФС.

Материал и методы. В исследование включено 172 пациента (30 мужчин и 142 женщины): 22 (13%) с изолированным ПАФС, 66 (38%) с СКВ и 84 (49%) с СКВ + АФС. Характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 36 [30; 46] лет. Длительность болезни в группе СКВ + АФС была больше, чем в группах ПАФС и СКВ (медиана — соответственно 17 [9; 21]; 5 [2; 13] и 7 [3; 12] лет; $p < 0,05$). Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в связи с обострением основного заболевания.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол №25 от 19.12.2019).

Пациентам выполнено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая ультразвуковую доплероскопию периферических сосудов, магнитно-резонансную томографию суставов и компьютерную томографию органов грудной клетки по показаниям. Ангиография по показаниям была проведена по месту жительства пациентов.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы Medcalc. При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]). Для описания распределения качественного признака рассчитывалась его абсолютная и относительная (в процентах) частота. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального при сравнении двух групп, использовали критерий Манна—Уитни. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования применяли критерий Пирсона χ^2 , при наличии минимального предполагаемого числа < 10 — точный критерий Фишера. Корреляционные взаимосвязи оценивались с помощью метода Спирмена. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнено с помощью метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена посредством логистической регрессии, служил коэффициент R2 Найджелкерка. Для анализа диагностической эффектив-

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of the examined patients

Показатель	ПАФС	СКВ + АФС	СКВ	Всего
Всего, n (%)	22 (13)	84 (49)	66 (38)	172
Женщины, n (%)	12 (55)	69 (82)	61 (92)	142 (83)
Мужчины, n (%)	10 (45)	15 (18)	5 (8)	30 (27)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	38 [33; 43]	39 [32; 48]	35 [26; 45]	36 [30; 46]
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	5 [2; 13]	17 [9; 21]	7 [3; 12]	11 [5; 19]
Длительность наблюдения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	0,5 [0,3; 5]	8 [1; 14]	1 [0,4; 5]	3 [0,5; 10]
Тромбозы, n (%)*:				
артериальные*	18 (82)	67 (80)	11 (16)	96 (56)
венозные*	3 (14)	16 (19)	0	19 (11)
комбинированные*	8 (36)	27 (32)	8 (12)	43 (25)
	7 (32)	24 (29)	3 (5)	34 (20)
ТЭЛА, n (%)*	7 (32)	14 (17)	2 (3)	23 (13)
СПП, n (%)**	5/8 (63)	33/43 (77)	7/21 (33)	45/72 (63)
Позитивность по аФЛ (среднепозитивный или более высокий уровень хотя бы 1 из субтипов аФЛ), n (%)	22 (100)	80 (95)	4 (6)	106 (62)
Позитивность по ВА, n (%)***	14/16 (88)	52/64 (81)	3/66 (5)	69/146 (47)
SLEDAI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]				
Степень активности СКВ по SLEDAI, n (%):				
3-я	–	4 [2; 7]	6 [4; 12]	–
2-я	–	10 (12)	17 (26)	–
1-я	–	18 (22)	21 (32)	–
	–	56 (67)	28 (42)	–
Поражение сосудов по типу ОТ, n (%)*	1 (5)	13 (15)	3 (5)	17 (10)

Примечание. ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; СПП – синдром потери плода; SLEDAI (systemic lupus erythematosus activity index) – индекс активности СКВ. * – $p < 0,05$; ** – в числителе представлено число эпизодов СПП на фоне болезни, в знаменателе – число беременностей на фоне болезни; *** – в числителе представлено число больных с ВА, в знаменателе – число больных без антикоагулянтной терапии, у которых исследовали ВА.

ности лабораторных тестов и построенных прогностических моделей использовалась характеристическая кривая – ROC-кривая (receiver operating characteristic, «кривая ошибок»), отражающая зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1 – специфичность). Клиническая информативность лабораторного теста определялась тем, насколько высоко лежит его ROC-кривая: чем ближе к диагонали, тем ниже точность прогностической силы. Универсальным методом оценки ROC-кривых является вычисление площади под кривой (area under the curve, AUC), изменяющейся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила).

Результаты. Поражение сосудов по типу ОТ было зарегистрировано у 17 (10%) из 172 пациентов: 1 с ПАФС, 13 с СКВ + АФС, 3 с СКВ. Все больные были разделены на две группы: группа ОТ (n=17) и группа без ОТ (n=155; табл. 2).

Длительность АФС и длительность наблюдения были больше в группе ОТ, тромбозы в целом и комбинированные тромбозы в частности, а также артериальная гипертензия (АГ) чаще отмечались у больных ОТ, тогда как в группе без ОТ чаще развивались венозные тромбозы. Кроме того, у больных ОТ наблюдался высокопозитивный уровень IgG-аКЛ и IgG-а β 2ГП1 по сравнению с больными без ОТ (см. табл. 2).

Для оценки влияния различных факторов, связанных с СКВ и АФС, на прогноз ОТ в качестве первого шага были рассчитаны коэффициенты корреляции имеющегося ОТ с различными показателями, являющимися как клиническими проявлениями, так и факторами риска тромбоза у больных СКВ и АФС (табл. 3).

Наиболее значимая положительная корреляция ОТ обнаруживалась с дистальными некрозами, тромбозами артерий нижних конечностей и дислипидемией, а отрицательная – с уровнем анти-Ro/SSA и анти-La/SSB.

Одномерный регрессионный анализ показал, что на развитие ОТ у больных СКВ и АФС влияли следующие факторы: дислипидемия (отношение шансов, ОШ 10,74; 95% доверительный интервал, ДИ 3,29–34,99; $p < 0,01$), АГ (ОШ 7,19; 95% ДИ 1,98–26,07; $p < 0,01$) и синдром Рейно (ОШ 7,72; 95% ДИ 2,61–22,82; $p < 0,01$).

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, согласно которой уровни IgG аКЛ, IgG а β 2ГП1, число асептических некрозов костей, число язв голеней за весь срок заболевания, тип тромбоза, длительность АФС, дебют заболевания с признаков АФС, сетчатое ливедо, увеличение числа лейкоцитов, повышенный уровень общего холестерина и СРБ ассоциируются с большей вероятностью развития ОТ. На основе пошаговой логистической регрессионной модели была рассчитана формула, позволяющая

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от наличия поражения сосудов
Table 2. Characteristics of patients depending on vascular lesions

Показатель	Пациенты с ОТ (n=17)	Пациенты без ОТ (n=155)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	46 [29; 52]	36 [30; 44]
Пол, n (%): женщины/мужчины	12 (71)/5 (29)	130 (84)/25 (26)
СКВ, n (%)	3 (18)	63 (41)
СКВ + АФС, n (%)	13 (76)	71 (46)
ПАФС, n (%)	1 (6)	21 (14)
Длительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [1; 19]	6,8 [1,5; 17]
Длительность АФС, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	17 [10; 19,4]*	1,7 [0,1; 12,2]*
Длительность наблюдения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	10 [1,6; 16]*	2,6 [0,4; 9]*
Дебют с признаков АФС, n (%)	9 (53)	47 (30)
Тромбозы, n (%)*: артериальные венозные* комбинированные*	15 (88)* 2 (13) 3 (20)* 10 (67)*	81 (52)* 17 (21) 40 (49)* 24 (29)*
ТЭЛА, n (%)	4 (24)	19 (12)
ОНМК, n (%)	5 (29)	27 (17)
ИМ, n (%)	1 (6)	4 (3)
Число асептических некрозов костей, n (%)	7 (41)	14 (9)
Число язв голеней за весь срок заболевания, n (%)	14 (82)	9 (6)
АГ, n (%)*	14 (82)*	61 (39)*
Синдром Рейно, n (%)	6 (35)	13 (8)
Ливедо, n (%)	8 (47)	29 (19)
Позитивность по ВА, n (%)	12 (75) из 16, не получавших АК	57 (70) из 81, не получавшего АК
IgG-аКЛ, GPL, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	92,9 [41,8; 120,0]*	13,9 [2,7; 89,8]*
IgM-аКЛ, GPL, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,9 [0,6; 17,9]	2,1 [0,7; 10,6]
IgG-аβ ₂ ГП1, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	100 [37,7; 100,0]*	7,4 [2,5; 76,1]*
IgM-аβ ₂ ГП1, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0,1; 10,4]	1,7 [0,5; 6,1]
аДНК, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,2 [20,0; 109,0]	29,7 [14,5; 76,9]
анти-Ro/SSA, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1; 0,1]	2,8 [1,2; 136,0]
анти-La/SSB, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	0,1 [0,1; 0,4]	2,6 [1,1; 6,4]
С3-компонент комплемента, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,76 [0,68; 0,93]	0,89 [0,77; 1,08]
С4-компонент комплемента, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,13 [0,06; 0,17]	0,15 [0,11; 0,19]
АНФ+, n (%)	16 (94)	147 (95)
SLEDAI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [2; 8]	4 [2; 8]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	2,8 [0,7; 6,5]	1,3 [0,5; 2,8]
Гемоглобин, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	122,5 [100,0; 138,0]	125,5 [114,0; 135,0]
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,7 [5,8; 10,1]	5,8 [4,4; 7,7]

Показатель	Пациенты с ОТ (n=17)	Пациенты без ОТ (n=155)
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	166,5 [107,0; 153,9]	223,0 [169,0; 275,0]
Общий холестерин, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,4 [4,1; 5,4]	4,8 [4,2; 5,5]

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; АК – антикоагулянты; аДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Ro/SSA – антитела к цитоплазматическому антигену SSA(Ro), анти-La/SSB – антитела к цитоплазматическому антигену SSB(La); АНФ – антинуклеарный фактор. * $p < 0,05$ при сравнении двух групп между собой.

оценить прогноз (П) развития ОТ у больных СКВ и АФС:

$$Y = -16,37 + 0,014 \cdot X_1 + 0,019 \cdot X_2 + 1,94 \cdot X_3 + 1,407 \cdot X_4 + 0,84 \cdot X_5 + 0,069 \cdot X_6 + 1,774 \cdot X_7 + 0,470 \cdot X_8 + 0,651 \cdot X_9 - 1,449 \cdot X_{10} - 0,053 \cdot X_{11},$$

где X_1 – уровень IgG аКЛ, абсолютные значения, GPL; X_2 – уровень IgG $\alpha\beta_2$ ГП₁, абсолютные значения, Ед/мл; X_3 – число асептических некрозов костей; X_4 – число язв голени за весь срок заболевания; X_5 – тип тромбоза (0 – нет тромбоза,

1 – артериальный, 2 – венозный, 3 – сочетанный тромбоз); X_6 – длительность АФС, годы; X_7 – дебют заболевания с проявлений АФС (0 – нет, 1 – есть); X_8 – число лейкоцитов периферической крови, абсолютные значения, $\cdot 10^9$ /л; X_9 – уровень общего холестерина в крови, абсолютные значения, ммоль/л; X_{10} – сетчатое ливедо (0 – нет, 1 – есть); X_{11} – уровень СРБ в крови (в отсутствие признаков инфекции), абсолютные значения, мг/л.

При значении $P > 0,5$ больной СКВ и/или АФС входит в группу высокого риска развития поражения сосудов по типу ОТ.

При оценке эффективности полученной прогностической модели использовался анализ ROC-кривых. Уровень значения данной модели статистически значимый ($p < 0,001$). Площадь под кривой (AUC) составила 0,958, 95% ДИ – 0,92–0,98, чувствительность – 94,1%, специфичность – 85,8, положительная прогностическая точность – 96% (см. рисунок). Коэффициент R2 Найджелкерка – 0,67, предсказательная ценность положительного результата – 84,6%, предсказательная ценность отрицательного результата – 96,2%, отношение правдоподобия положительного результата – 6,63, отношение правдоподобия отрицательного результата – 1,1, частота ложных срабатываний – 1%, индекс Юдена – 0,799. Все эти показатели свидетельствовали о статистической значимости данной модели.

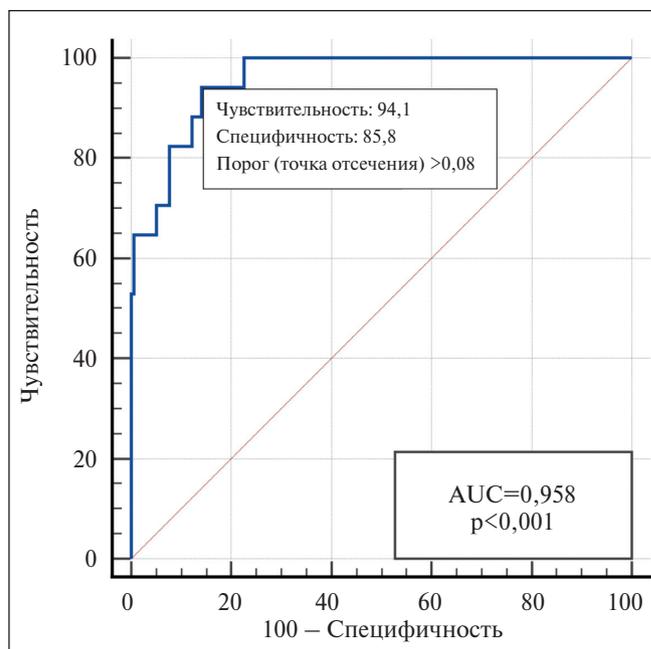
Обсуждение. Для верификации диагноза ОТ современные международные диагностические критерии 2023 г. (табл. 4) предполагают наличие у пациента, независимо от пола, возраста и клинической картины, результатов лабораторных и визуализационных методов исследования, трех обязательных критериев: активное курение в прошлом или настоящем, типичные гистопатологические и ангиографические признаки. Ангиографические признаки включают нормальную структуру проксимальных артерий, окклюзии подколенных артерий, штопоробразные коллатерали и сегментарное поражение, отсутствие атеросклеротических бляшек и микроаневризм [2]. Также для диаг-

Таблица 3. Коэффициенты корреляции ОТ с различными показателями, характеризующими больных СКВ и АФС (одномерный корреляционный анализ)
Table 3. Correlation coefficients of TAO with various parameters of the SLE and APS patients (univariate correlation analysis)

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Дистальные некрозы	0,789	<0,0001
Тромбозы артерий нижних конечностей	0,622	<0,0001
Дислипидемия	0,352	<0,0001
Артериальные тромбозы	0,351	<0,0001
Общее число тромбозов	0,322	<0,0001
IgG $\alpha\beta_2$ ГП ₁	0,318	<0,0001
Синдром Рейно	0,316	<0,0001
Число асептических некрозов костей	0,310	<0,0001
IgG-аКЛ	0,275	0,0003
Число язв голени за весь срок заболевания	0,268	0,0004
АГ	0,259	0,0006
Венозные тромбозы	0,249	0,0010
Длительность АФС	0,240	0,0015
Дебют с признаков АФС	0,239	0,0016
Ливедо	0,204	0,0074
Число лейкоцитов	0,201	0,0083
Общий холестерин	0,193	0,0113
СРБ	0,178	0,0196
АНФ	-0,231	0,0023
С3-компонент комплемента	-0,279	0,0002
анти-Ro/SSA	-0,350	0,0002
анти-La/SSB	-0,378	0,0001

ностики имеют значение дебют заболевания в возрасте до 45 лет, признаки хронической ишемии нижних и/или верхних конечностей, включая синдром Рейно, мигрирующий тромбоз, изменение цвета пальцев рук и ног у пациентов со светлой кожей в виде гиперемии от красного до синюшного цвета, которые относятся к малым классификационным критериям вероятного ОТ и в разной степени могут встречаться у пациентов с облитерирующим атеросклерозом, АГ, сахарным диабетом, гиперлипидемией, травмой, системными заболеваниями соединительной ткани, миелолифферативными заболеваниями, ассоциированными с гиперкоагуляцией, наличием проксимального источника эмболии. В то же время все описанные состояния могут иметь место у больных СКВ и АФС. [9, 10].

Показания для ангиографии возникают только при появлении клинических признаков артериальной недостаточности, на стадии ишемии, язв и/или некрозов, что в случае ОТ соответствует не ранней, а уже выраженной стадии болезни. Диагностика синдрома Рейно основывается на результатах капилляроскопии, которая выполняется на ногтевом ложе пальцев кистей и неинформативна в отношении оценки облитерации/проходимости и утолщения комплекса интима-медиа периферических артерий, но может подтвердить уже текущую ишемию тканей и ее степень [11]. В то же время развитие периферических язв и некрозов у пациентов с ревматическими болезнями может быть связано с микроангиопатическим АФС и/или текущим васкулитом кожи в рамках СКВ при отсутствии окклюзии дистальных артерий малого и среднего звена, но боль в области поражения может влиять на функцию конечности и имитировать клиническую картину перемежающейся хромоты. В ряде случаев больным СКВ и АФС при высокой активности заболевания, текущем



ROC-кривая для интегрального предиктора развития ОТ
ROC curve for the integral predictor of TAO development

гломерулонефрите и/или хронической болезни почек проведение исследований с контрастным усилением противопоказано. Все это диктует необходимость поиска альтернативных неинвазивных методов диагностики поражения сосудов.

Современная концепция профилактической предиктивной и персонализированной медицины предполагает про-

Таблица 4. Диагностические критерии ОТ [2]

Table 4. Diagnostic criteria of thrombangiitis obliterans [2]

Достоверный диагноз ОТ может быть верифицирован у пациента, независимо от пола, возраста, клинической картины, результатов лабораторных и визуализационных методов исследования, **при обязательном наличии всех трех критериев:**

- 1) анамнез табакокурения (активное, *но не пассивное* курение в прошлом или настоящем);
- 2) типичные ангиографические признаки (нормальная структура проксимальных артерий, окклюзии подколенных артерий, штокпорообразные коллатерали и сегментарное поражение, отсутствие атеросклеротических бляшек, отсутствие микроаневризм);
- 3) типичные гистопатологические признаки (интактная внутренняя эластичная пластинка, инфильтрация полиморфноядерными воспалительными клетками всех слоев стенок артерий мелкого и среднего калибра).

Вероятный ОТ может быть диагностирован при наличии **1** большого и **4** малых критериев:

Большой критерий

Анамнез табакокурения (активное, *но не пассивное* курение в прошлом или настоящем)

Малые критерии

1. Дебют заболевания в возрасте до 45 лет
2. Признаки ишемии обеих нижних конечностей, включая:
 - отсутствие пульса на периферических артериях (*aa. dorsalis pedis* и *tibialis posterior*) обеих нижних конечностей, *или*
 - лодыжечно-плечевой индекс <0,9 на обеих нижних конечностях, *или*
 - пальце-плечевой индекс <0,75 на обеих нижних конечностях, *или*
 - признаки хронической ишемии голени или стоп (включая выпадение волос, истончение ногтей и атрофию кожи) в дополнение к отсутствию периферического пульса хотя бы на одной конечности
3. Признаки ишемии одной или обеих верхних конечностей, включая:
 - положительный тест Аллена, *или*
 - отсутствие пульса на лучевой артерии, *или*
 - феномен Рейно
4. Мигрирующий тромбоз (в анамнезе или при физикальном обследовании)
5. Изменение цвета пальцев рук и ног у пациентов со светлой кожей в виде гиперемии от красного до синюшного цвета на отечных пальцах ног, при этом пальцы на конечности иногда могут быть поражены не в одинаковой степени. В зависимости от положения конечности синюшность может распространяться до лодыжки.

филактику (или оценку возможности развития) и диагностики заболевания на ранней стадии. Прогноз появления того или иного состояния сложен, однако анализ существующих клинических и лабораторных проявлений позволяет выявить взаимосвязь и тем самым предусмотреть исход заболевания. Предложенные ранее прогностические модели у больных СКВ и АФС основаны на оценке поражения почек [12, 13], интенсивности головной боли [14], течения беременности и родов [15]. До настоящего времени нет публикаций, посвященных оценке риска развития ОТ у больных СКВ и АФС.

Поиск возможности предотвращения критической ишемии конечностей у пациентов с неревматическими заболеваниями проводился и ранее. Интересной представляется работа А.В. Казанцева и Е.А. Корымасова [16], которые предложили способ прогнозирования прогрессирующей облитерации артерий при атеросклерозе с исходом в критическую ишемию конечностей. Авторы разработали многофакторную систему, учитывающую такие показатели, как липидный профиль крови, локальные тесты исследования системы гемостаза, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, интерлейкины 1 β , 6, 8, фактор некроза опухоли α , эндотелин 1, гомоцистеин, фактор фон Виллебранда, СРБ, лодыжечно-плечевой индекс и индекс резистентности артерий по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей. Каждому из показателей был присвоен балл. Сумма баллов ≥ 13 соответствовала прогрессирующему течению периферической артериальной болезни. Несомненным достоинством этой модели является отсутствие необходимости в ангиографии, к недостаткам можно отнести дорогостоящий и редкий в применении метод обследования пациента (ис-

следование уровней цитокинов, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции), а также то, что не учитываются клинические проявления и иммунологические нарушения, система разработана для пациентов без ревматических заболеваний.

Предложенная в нашем исследовании математическая модель – доступный и быстрый способ, позволяющий прогнозировать ОТ у больных СКВ и АФС, опираясь на клинические данные с учетом показателей, исследуемых у всех пациентов как на поликлиническом, так и на госпитальном этапе, при любой степени активности ревматических заболеваний. Кроме того, наши результаты подтвердили, что наличие АФС определяет своеобразный субтип СКВ и влияет на вероятность развития ОТ. Различия пациентов в группе с ОТ и без него заключались в длительности АФС и, как следствие, в длительности наблюдения. Тромбозы в целом и тромбозы сочетанной локализации в частности, а также АГ чаще отмечались в группе ОТ, тогда как в группе без ОТ в большинстве случаев развивались венозные тромбозы. Кроме того, у больных ОТ уровни IgG аКЛ и IgG $\alpha\beta$:ГП1 были статистически значимо выше, чем у больных без ОТ.

Заключение. Частота выявления ОТ в группе пациентов с СКВ и АФС составила 10% (у 17 из 172 больных). ОТ при СКВ достоверно ассоциировался с АФС: у 76% пациентов с ОТ был достоверный АФС по сравнению с 18% больных с СКВ без АФС. Факторами риска развития ОТ у больных СКВ и АФС являются наличие асептических некрозов костей, трофических язв голеней, большая длительность АФС, сетчатое ливедо, повышение числа лейкоцитов, уровней IgG аКЛ и $\alpha\beta$:ГП1, общего холестерина и СРБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lambert M, Hatron PY. Arteritis in the young: diagnostic tools. *Presse Med.* 2011 Jul-Aug;40(7-8):707-12. doi: 10.1016/j.lpm.2011.02.039.
- Fazeli B, Poredos P, Kozak M, et al. Diagnostic criteria for Buerger's disease: International Consensus of VAS – European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Int Angiol.* 2023 Oct;42(5):396-401. doi: 10.23736/S0392-9590.23.05098-8.
- Espinoza LR. Buerger's disease: thromboangiitis obliterans 100 years after the initial description. *Am J Med Sci.* 2009 Apr;337(4):285-6. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318198d011.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Sep;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
- Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023 Oct;82(10):1258-1270. doi: 10.1136/ard-2023-224609.
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):5-14.
- Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2020;58(1):5-14 (In Russ.).
- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56-71.
- Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2014;52(1):56-71. (In Russ.).
- Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis.* 1955 Jan;1(1):12-32. doi: 10.1016/0021-9681(55)90018-7.
- Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Mar;39(3):238-44. doi: 10.1093/rheumatology/39.3.238.
- Servera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1011-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.
- Козлов ВИ. Капилляроскопия в клинической практике: монография. Москва: Практическая медицина; 2015. 232 с.
- Kozlov VI. Capillaroscopy in clinical practice: monograph. Moscow: *Prakticheskaya medicina;* 2015. 232 p.
- Александров АВ, Зборовская ИА, Александрова НВ и др. Патент 2677325 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ диагностики поражения почек при системной красной волчанке.
- Aleksandrov AV, Zborovskaya IA, Aleksandrova NV, et al. Patent 2677325 Russian Federation, MPK G01N 33/48. Method of diagnostics of kidney lesions in systemic lupus erythematosus.
- Козлов ВА, Колесникова ОП, Демченко ЕН и др. Патент 2679320 Российская Федерация, МПК G01N 33/48; А61К 31/739; G09В 23/28. Способ раннего прогноза развития нефрита в индуцированной модели аутоиммунного заболевания системной красной волчанки *in vivo*.
- Kozlov VA, Kolesnikova OP, Demchenko EN, et al. Patent 2679320 Russian Federation, MPK G01N 33/48; A61K 31/739; G09B 23/28. Method of early prognosis of nephritis development in the induced model of autoimmune disease systemic lupus erythematosus *in vivo*.

14. Гайнетдинова ДД, Тухфатуллина СИ. Патент 2643577 Российская Федерация, МПК А61В 5/10; А61В 8/00; G01N 33/48. Способ прогнозирования выраженности головной боли у женщин с антифосфолипидным синдромом.
Gainetdinova DD, Tukhfatullina SI. Patent 2643577 Russian Federation, МПК А61В 5/10; А61В 8/00; G01N 33/48. Method of predicting the severity of headache in women with antiphospholipid syndrome.

15. Мухтарова ММ, Абусева ЗА. Патент 2751415 Российская Федерация, МПК А61К 10/10; G01N 33/49. Способ прогнозирования течения беременности и родов у женщин с сочетанием ожирения и тромбофилии.
Mukhtarova MM, Abusueva ZA. Patent 2751415 Russian Federation, IPC A61K 10/10; G01N 33/49. Method of predicting the course of pregnancy and childbirth in women with a combination of obesity and thrombophilia.

16. Казанцев АВ, Корымасов ЕА. Многофакторная система прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Вестник новых медицинских технологий. 2011;XVIII(1): 118-122.
Kazantsev AV, Korymasov EA. Multifactor system of predicting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2011;XVIII(1):118-122. (In Russ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.02.2025/28.08.2025/30.08.2025

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.

Серодавкина Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-5781-2964>

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

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

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

Клинико-эндоскопические признаки патологии пищевода у пациентов с системной склеродермией

Долгушина А.И.¹, Хусаинова Г.М.¹, Хихлова А.О.², Саенко А.А.¹, Несмеянова О.Б.²,
Олевская Е.Р.², Загитдинова М.Д.¹, Штыков С.К.¹, Кинзябулатов Р.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск

¹454141, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; ²Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70

Поражение пищевода — одно из наиболее частых висцеральных проявлений системной склеродермии (ССД), однако его связь с течением заболевания изучена недостаточно. Наиболее доступным инструментальным методом исследования эзофагогастроуденальной зоны считается эндоскопия, которая в сочетании с клиническими симптомами является основой диагностики заболеваний пищевода.

Цель исследования — изучить частоту клинико-эндоскопических признаков патологии пищевода и их связь с клиническими проявлениями ССД.

Материал и методы. Обследован 81 пациент с ССД, находившийся на стационарном лечении в ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» с декабря 2019 г. по сентябрь 2024 г.

Результаты и обсуждение. У 40 (49,4%) пациентов имелись характерные для патологии пищевода жалобы на дисфагию ($n=38$, 46,9%) и изжогу ($n=14$, 17,3%). При проведении эзофагогастроуденоскопии у 13 (16%) пациентов выявлен эрозивный эзофагит. В 5 (6,2%) случаях установлен эзофагит степени В и более, в 2 (2,5%) — степени D. У пациентов с эрозивным эзофагитом чаще встречались дигитальные язвочки и рубчики, в лечении использовались силденафил и циклофосфамид — ЦФ ($p<0,05$). Частота выявления эрозий пищевода была в 4,12 раза выше при наличии дигитальных язв (95% доверительный интервал, ДИ1,20–14,13; $p<0,05$) и в 9,48 раза выше при применении ЦФ (95% ДИ 1,81–49,45). Частота интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) не зависела от наличия эрозивного эзофагита, однако возрастала в 4,33 раза при наличии атонии пищевода по данным рентгенооскопии (95% ДИ 1,24–15,2).

Заключение. Пациенты с ССД в половине случаев предъявляют жалобы на дисфагию или изжогу. Эрозивный эзофагит ассоциирован с более выраженными нарушениями микроциркуляции и лечением ЦФ. ИЗЛ чаще встречалось при обнаружении рентгенологических признаков атонии пищевода.

Ключевые слова: системная склеродермия; поражение пищевода; эзофагит; пищевод Барретта; распространенность.

Контакты: Гузель Мидхатовна Хусаинова; husainovagm@yandex.ru

Для цитирования: Долгушина АИ, Хусаинова ГМ, Хихлова АО, Саенко АА, Несмеянова ОБ, Олевская ЕР, Загитдинова МД, Штыков СК, Кинзябулатов РВ. Клинико-эндоскопические признаки патологии пищевода у пациентов с системной склеродермией. Современная ревматология. 2025;19(6):56–61. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-56-61>

Clinical and endoscopic signs of esophageal involvement in patients with systemic sclerosis Dolgushina A.I.¹, Khusainova G.M.¹, Khikhlova A.O.², Saenko A.A.¹, Nesmeyanova O.B.², Olevskaya E.R.², Zagitdinova M.D.¹, Shty'kov S.K.¹, Kinzyabulatov R.V.¹

¹South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk;

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk

¹64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk 454141, Russia; ²70, Vorovskogo Street, Chelyabinsk 454048, Russia

Esophageal involvement is one of the most frequent visceral manifestations of systemic sclerosis (SSc), however, its association with the course of the disease has been insufficiently studied. Endoscopy is considered the most accessible instrumental method for examining the esophagogastrroduodenal zone, and in combination with clinical symptoms forms the basis for diagnosing esophageal diseases.

Objective: to investigate the frequency of clinical and endoscopic signs of esophageal disorders (ED) and their association with clinical manifestations of SSc.

Material and methods. A total of 81 patients with SSc hospitalized at the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital from December 2019 to September 2024 were examined.

Results and discussion. In 40 (49.4%) patients, symptoms characteristic of ED were present: dysphagia ($n=38$, 46.9%) and heartburn ($n=14$, 17.3%). During esophagogastrroduodenoscopy, erosive esophagitis (EE) was detected in 13 (16%) patients. In 5 (6.2%) cases, esophagitis grade B or higher was identified, and in 2 (2.5%) — grade D. Patients with EE more frequently had digital ulcers and scars, and treatment included sildenafil and cyclophosphamide (CYP) ($p<0.05$). The frequency of esophageal erosions was 4.12 times higher in the presence of digital ulcers (95% confidence interval, CI 1.20–14.13; $p<0.05$) and 9.48 times higher with CYP use (95% CI 1.81–49.45). The frequency of interstitial lung disease

(ILD) did not depend on the presence of EE, but increased 4.33 times in the presence of esophageal atony according to radiography (95% CI 1.24–15.2).

Conclusion. Patients with SSc report dysphagia or heartburn in half of the cases. EE is associated with more pronounced microcirculatory disturbances and treatment with CYP. ILD occurred more frequently when radiologic signs of esophageal atony were present.

Keywords: systemic sclerosis; esophageal involvement; esophagitis; Barrett's esophagus; prevalence.

Contact: Guzel Midhatovna Khusainova; husainovagm@yandex.ru

For citation: Dolgushina AI, Khusainova GM, Khikhlova AO, Saenko AA, Nesmeyanova OB, Olevskaya ER, Zagitdinova MD, Shytkov SK, Kinzybulatov RV. Clinical and endoscopic signs of esophageal involvement in patients with systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):56–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-56-61>

Поражение пищевода считается самой характерной и частой манифестацией патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с системной склеродермией (ССД). В большинстве случаев у них имеются симптомы, ассоциированные с нарушением моторики пищевода и гастроэзофагеальным рефлюксом [1, 2]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) при ССД характеризуется агрессивным течением, рефрактерностью к стандартной антацидной терапии и часто сопровождается развитием осложнений – стриктур и пищевода Барретта [3]. Вовлечение пищевода ведет к выраженному снижению качества жизни и может являться одной из причин мальабсорбции на фоне нарушения акта глотания [2, 4]. Особый интерес может представлять взаимосвязь патологии пищевода с наиболее прогностически неблагоприятным проявлением ССД – интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ). В ряде исследований показано, что увеличение диаметра пищевода, наблюдавшееся при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), и нарушение моторики пищевода по данным манометрии обусловлены снижением диффузионной способности легких [5, 6]. Однако до настоящего времени неизвестно, как связано течение ИЗЛ с различными фенотипами ГЭРБ [7].

Согласно современным рекомендациям, наиболее надежным методом диагностики двигательных нарушений пищевода является манометрия высокого разрешения, а диагностики ГЭРБ – мониторинг рН пищевода с импедансометрией [8]. В клинической практике первостепенное значение имеет выявление жалоб, характерных для заболеваний пищевода, среди которых наиболее типичными являются изжога и дисфагия. Однако отличительная черта ГЭРБ у пациентов с ССД – частое отсутствие типичных рефлюкс-ассоциированных клинических проявлений. Так, по данным исследования E. Savarino и соавт. [9], не менее половины пациентов с патологическим кислым гастроэзофагеальным рефлюксом имеют бессимптомное течение вплоть до развития осложнений. S. Vettori и соавт. [10] у пациентов с ССД, не предъявлявших активных жалоб на эзофагеальные симптомы, в 84% случаев выявили различные изменения при проведении манометрии пищевода высокого разрешения. С.А. Reddy и соавт. [11] представили обзор, в котором подчеркивается важность использования манометрии для диагностики ранних изменений моторики и эндоскопического контроля за состоянием слизистой оболочки пищевода у пациентов с ССД. Авторы рекомендуют включать в алгоритм обследования регулярное проведение эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) для своевременного обнаружения эзофагита, пищеводных стриктур и предраковых изменений слизистой оболочки.

Цель исследования – изучение частоты клинико-эндоскопических признаков патологии пищевода и их связи с клиническими проявлениями ССД.

Материал и методы. В одномоментное исследование включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении в ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» с декабря 2019 г. по сентябрь 2024 г. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 10 от 15.11.2019).

Критерии включения: установленный диагноз ССД, возраст старше 18 лет, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие острых инфекционных заболеваний, онкологических заболеваний с активностью процесса в течение последних 5 лет, беременность.

Диагноз ССД устанавливали в соответствии с актуальными национальными клиническими рекомендациями [12].

Лабораторные исследования проводили до введения лекарственных препаратов, пациенты сдавали кровь в утренние часы после 8-часового периода голодания. Выполняли стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, определяли также уровень СРБ, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина (общего и прямого), щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, глюкозы, электролитов (калия, натрия), сывороточного железа, ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, антител к рибонуклеопротеину (анти-РНП), к топоизомеразе I (анти-ScI70), к центромерному белку В (анти-CENP-B), к Ro (анти-Ro), La (анти-La), аминоксил-тРНК-синтезазе (анти-Jo1). Для общего анализа крови применяли анализатор Mindray BC-6800 (КНР), для биохимического исследования крови и определения ревматоидного фактора – анализатор Mindray BS-800M2 (КНР), антител – анализатор Abbott Architect i2000SR (США).

Для оценки протяженности и характера поражения ЖКТ выполняли ЭГДС с использованием эндоскопов GIF-Q150, GIF-Q180, GIF-Q190, GIF-HQ190 (Olympus, Япония) и видеосистемы EVIS EXERA II, III; эндоскопов EG-760R, EG-760Z и видеосистемы Eluxeo 7000 (Fujifilm, Япония); эндоскопа EG29-i10 и видеопроцессора ЕРК-i7010 OPTIVISTA (Pentax, Япония). Для характеристики эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода применяли Лос-Анджелесскую классификацию [13].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистического анализа данных IBM SPSS v.19. Качественные переменные описывали абсолютными и

Таблица 1. Характеристика пациентов с ССД
Table 1. Characteristics of patients with SSc

Показатель	Всего (n=81)	Пациенты с эрозивным эзофагитом (n=13)	Пациенты без эрозивного эзофагита (n=68)	p
Мужчины/женщины, n (%)	11 (13,6)/70 (86,4)	2 (15,4)/11 (84,6)	9 (13,2)/59 (86,8)	0,852
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	56 [45; 63]	52 [41; 56]	57 [47; 65]	0,082
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	156 [96; 276]	132 [96; 276]	156 [96; 276]	0,701
Форма ССД, n (%):				
лимитированная	35 (43,2)	5 (38,5)	30 (44,1)	0,748
диффузная	46 (56,8)	8 (61,5)	38 (55,9)	
Клинические проявления, n (%):				
дисфагия	38 (46,9)	7 (53,8)	31 (45,6)	0,617
изжога	14 (17,3)	3 (23,1)	11 (16,2)	0,563
склеродактилия	34 (42)	5 (38,5)	29 (42,6)	0,748
гиперпигментация	31 (38,3)	8 (61,5)	23 (33,8)	0,183
кальциноз	1 (1,2)	0	1 (1,5)	0,658
синдром Рейно	75 (92,6)	13 (100)	62 (91,2)	0,262
дигитальные рубчики	24 (29,6)	7 (53,8)	17 (25,0)	0,040
дигитальные язвочки	22 (27,2)	7 (53,8)	15 (22,1)	0,020
дигитальные некрозы	2 (2,5)	0	2 (2,9)	0,528
телеангиэктазии	6 (7,4)	1 (7,7)	5 (7,4)	0,977
остеолиз	4 (4,9)	2 (15,4)	2 (2,9)	0,060
артралгии/артрит	75 (92,6)	12 (92,3)	63 (92,6)	0,977
мышечная слабость/боль	8 (9,9)	1 (7,7)	7 (10,3)	0,762
синдром Шегрена	12 (14,8)	2 (15,4)	10 (14,7)	0,966
Пневмофиброз n (%)	40 (49,4)	5 (38,5)	35 (51,5)	0,417
ИЗЛ, n (%)	29 (35,8)	5 (38,5)	24 (35,3)	0,856
Аутоантитела, n (%):				
анти-РМП	8 (9,9)	1 (7,7)	7 (10,3)	0,762
анти-Scl70	7 (8,6)	2 (15,4)	5 (7,4)	0,355
анти-CENP-B	12 (14,8)	2 (15,4)	10 (14,7)	0,966
анти-Ro	7 (8,6)	0	7 (10,3)	0,222
анти-La	4 (4,9)	0	4 (5,9)	0,366
анти-Jo1	0	0	0	
анти-ДНК	9 (11,1)	0	9 (13,2)	0,161
Лечение, n (%):				
антагонисты кальция	52 (65)	7 (53,8)	45 (66,2)	0,377
силденафил	10 (12,5)	4 (30,8)	6 (8,8)	0,032
метотрексат	25 (31,3)	5 (38,5)	20 (29,4)	0,488
ЦФ	7 (8,8)	4 (30,8)	3 (4,4)	0,002
ингибиторы протонной помпы	61 (75,3)	11 (84,6)	50 (73,5)	0,396

Примечание. ЦФ-циклофосфамид.

относительными частотами (процентами); количественные данные представлены как медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна–Уитни, для сравнения качественных данных – критерий χ^2 Пирсона. Взаимосвязи между качественными параметрами анализировали с помощью 2x2 таблиц сопряженности с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Сила связи между признаками оценивалась с помощью коэффициента Крамера (V). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включен 81 пациент с ССД. В этой группе преобладали женщины среднего возраста, более половины пациентов имели диффузную форму ССД (табл. 1).

При анализе клинических проявлений установлено, что 40 (49,4%) пациентов предъявляли жалобы, характерные для

патологии пищевода. Наиболее часто встречалась дисфагия ($n=38$, 46,9%) и изжога ($n=14$, 17,3%), 12 (14,8%) пациентов отметили сочетание изжоги и дисфагии (рис. 1).

При проведении ЭГДС у 13 (16%) пациентов выявлен эрозивный рефлюкс-эзофагит: у 5 (6,2%) – эзофагит степени В и более, в том числе у 2 (2,5%) – степени D согласно Лос-Анджелесской классификации, что соответствует тяжелому эзофагиту (рис. 2). Среди осложнений ГЭРБ у 1 (1,2%) пациента обнаружен стеноз пищевода, еще у 1 (1,2%) эзофагитом степени D гистологически подтвержден пищевод Барретта. Эрозии желудка диагностированы у 6 (7,4%) пациентов, признаки атрофии – у 7 (8,6%). По данным гистологического исследования атрофия антрального отдела выявлена у 14 (17,3%) пациентов, тела желудка – у 8 (9,9%). Наличие *Helicobacter pylori* подтверждено в 12 (14,8%) случаях. У 1 (1,2%) пациента в анамнезе имелась лапароскопическая

резекция желудка по поводу гастроинтестинальной стромальной опухоли.

У 6 (14,6%) из 41 бессимптомного пациента выявлен эрозивный эзофагит. В целом наличие типичных для ГЭРБ жалоб и эрозивного эзофагита отмечено в 7 (17,1%) из 41 случая. У 1 (1,2%) пациента при отсутствии симптомов установлен эрозивный эзофагит степени В. По данным рентгеноскопии пищевода у 27 (33,3%) пациентов подтверждена атония пищевода. В 1 (1,2%) наблюдении при проведении МСКТ органов грудной клетки обнаружено расширение пищевода.

Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на две группы: с эрозивным эзофагитом и без такового. При сравнении гендерного состава, возраста, формы и длительности заболевания значимых различий между группами не выявлено (см. табл. 1). У пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом чаще имелись дигитальные язвочки и рубчики. Различий по частоте других проявлений ССД и содержанию аутоантител не наблюдалось. Анализ лекарственной терапии ССД позволил установить, что пациенты с эрозивным эзофагитом чаще получали силденафил и ЦФ.

Частота развития эрозий пищевода при наличии дигитальных язв увеличивалась в 4,12 раза (95% ДИ 1,20–14,13; $p=0,036$). При терапии ЦФ эрозии пищевода встречались в 9,48 раза чаще (95% ДИ 1,81–49,45; $p=0,012$; табл. 2).

У больных с атонией пищевода ИЗЛ отмечалось в 4,33 раза чаще, чем у пациентов с нормальной его моторикой (95% ДИ 1,24–15,2; $p=0,019$). В то же время у больных с наличием и отсутствием эрозивного эзофагита частота ИЗЛ значимо не различалась.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования подтверждают высокую частоту поражения пищевода у пациентов с ССД, которая, согласно опубликованным ранее исследованиям, составляет 40–80% [14]. По нашим данным, практически у половины пациентов присутствуют симптомы поражения пищевода. Чаще встречались дисфагия или сочетание дисфагии и изжоги, соответственно в 32 и 15% случаев. Считается, что симптомы, связанные с ГЭРБ, являются наиболее распространенными у пациентов с ССД, их частота составляет около 35%, тогда как дисфагия встречается реже [15]. Более низкую частоту выявления изжоги у наших пациентов можно объяснить тем, что большинство из них получали ингибиторы протонной помпы на момент включения в исследование. Высокая распространенность дисфагии подтверждает ведущую роль нарушений моторики в генезе патологии пищевода при ССД. Разнообразные патологические механизмы, в том числе нарушение кровоснабжения, воспалительные факторы и нейрорегенеративные изменения, способствуют атрофии и замещению гладких мышц пищевода фиброзной тканью [15]. Это приводит к формированию широкого спектра нарушений моторики, наиболее часто представленных сочетанием снижения давления в нижнем пищеводном сфинктере и различными нарушениями перистальтики [16, 17]. По данным литературы, чаще всего среди нарушений перистальтики пищевода регистрируются отсутствие сократимости и не-

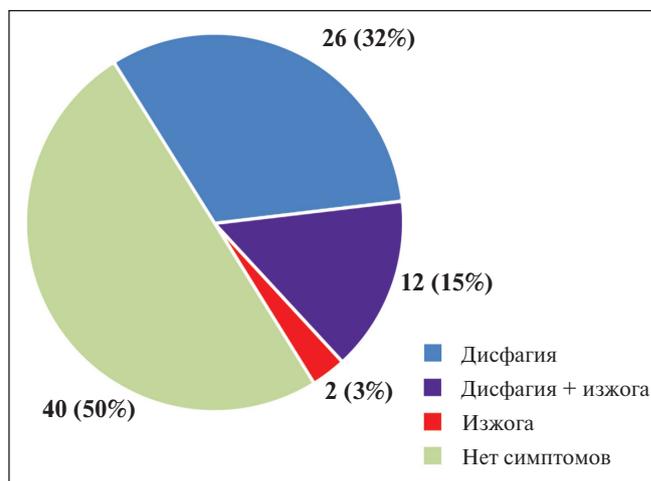


Рис. 1. Клинические проявления патологии пищевода у пациентов с ССД (n=81)

Fig. 1. Clinical manifestations of esophageal disorders in patients with SSc (n=81)

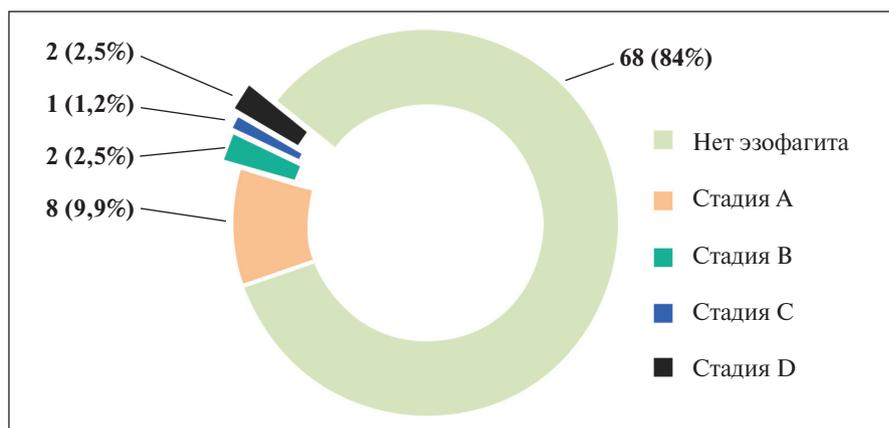


Рис. 2. Частота изменений слизистой оболочки пищевода по данным ЭГДС у пациентов с ССД

Fig. 2. Frequency of esophageal mucosal changes according to EGD data in patients with SSc

эффективная моторика [6]. Частота неэффективной моторики пищевода варьируется от 18 до 25%, в то время как отсутствие перистальтики пищевода, согласно Чикагской классификации нарушений моторной функции пищевода, имеется у 40–60,8% пациентов [17–20]. Также одним из манометрических признаков склеродермического поражения пищевода является отсутствие полноценного результирующего сокращения нормальной силы, а также резерва перистальтики после провокационного теста с множественными быстрыми глотками [21]. Помимо этого, в генезе дисфагии при ССД существенную роль играют орофарингеальные факторы (микростомия, нарушение продукции слюны), слабость мышц глотки при сопутствующем миозите и гастропарез [22].

Наиболее значимой эндоскопической находкой, свидетельствующей о поражении пищевода у пациентов с ССД, является эрозивный эзофагит, частота которого достигает 50% [23]. В настоящем исследовании эрозивный эзофагит диагностирован у 13 (16,0%) пациентов с ССД. Согласно современным рекомендациям, диагностическим критерием

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с эрозивным эзофагитом, у пациентов с ССД, n (%)
Table 2. Factors associated with erosive esophagitis in patients with SSc, n (%)

Фактор риска	Эрозивный рефлюкс-эзофагит		p	ОШ; 95% ДИ
	наличие	отсутствие		
Дигитальные язвочки	7 (31,8) из 22	6 (10,2) из 59	0,036	4,12 (1,20–14,13)
Терапия ЦФ	4 (57,1) из 7	9 (12,3) из 73	0,012	9,48 (1,81–49,45)

ГЭРБ является эрозивный эзофагит степени В и более при наличии типичных клинических симптомов [8]. У пациентов с изжогой и отсутствием эрозий пищевода или эзофагитом степени А для уточнения диагноза рекомендовано проведение рН-импедансометрии [13]. В изучаемой группе у значительной доли пациентов с эрозивным эзофагитом (у 5 из 13) обнаружен эзофагит степени В–D. Диагноз пищевода Барретта подтвержден у 1 пациента. Сообщается, что частота пищевода Барретта при ССД может достигать 10,1% [23]. По данным исследования, проведенного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2005 по 2010 г., пищевод Барретта выявлен у 4,2% пациентов с ССД [24].

Отдельного внимания заслуживает анализ эндоскопической картины у бессимптомных пациентов. По данным М. Nassar и соавт. [2], у пациентов с ССД без типичных для патологии пищевода жалоб при эндоскопии в 77% случаев определялся рефлюкс-эзофагит. Результаты нашего исследования показывают, что у 15% бессимптомных пациентов при проведении ЭГДС выявляются эрозии пищевода, что свидетельствует о важности эндоскопического исследования при ССД. В целом наличие типичных для ГЭРБ жалоб и эрозивного эзофагита отмечено у 7 (17,1%) пациентов.

Пациенты с эрозивным эзофагитом не различались по полу, возрасту, длительности болезни. Однако в этой группе чаще встречались осложнения ССД в виде дигитальных рубчиков и язв ($p=0,040$ и $p=0,020$ соответственно). Отдельные исследования демонстрируют ассоциацию между концентрацией анти-Sc170 и двигательными нарушениями пищевода [25]. По нашим данным, спектр аутоантител не различался у

пациентов с эрозивным эзофагитом и без него. Лекарственная терапия ССД может потенциально вносить вклад в генез заболеваний пищевода, влияя на тонус нижнего пищеводного сфинктера и состояние мукозального барьера [26]. Пациенты с эрозивным эзофагитом чаще получали силденафил и ЦФ ($p=0,032$ и $p=0,002$ соответственно). Возможно, это связано с тем, что ЦФ применяется при агрессивном течении ССД и обладает способностью замедлять репарацию, тем самым приводя к формированию или сохранению имеющихся эрозий слизистой оболочки пищевода [24].

В целом при анализе факторов, ассоциированных с эрозивным эзофагитом, только два показателя были достоверно связаны с повышением частоты его выявления — наличие дигитальных язв и терапия ЦФ. Данный факт может косвенно свидетельствовать о связи эрозивного эзофагита с более тяжелым течением ССД. Так, в работе E. De Lorenzi и соавт. [27] эрозивный эзофагит являлся фактором риска ухудшения функционального состояния и показателей долгосрочной смертности у больных ССД с ИЗЛ. Нами не выявлено ассоциации между частотой эрозивного эзофагита и ИЗЛ. Однако наличие атонии пищевода, регистрируемой при рентгеноскопии, встречалось значимо чаще у пациентов с ИЗЛ ($p=0,019$). Хотя в настоящее время рентгеноскопия не является методом диагностики моторных нарушений пищевода, полученные данные подчеркивают необходимость оценки двигательных нарушений гастроэзофагеальной зоны для дифференцированного подхода к профилактике прогрессирования ИЗЛ у пациентов с ССД.

Заключение. У половины пациентов с ССД присутствуют жалобы, характерные для патологии пищевода, в большей части случаев это дисфагия или сочетание дисфагии с изжогой. У 16% пациентов выявлен эрозивный эзофагит, частота которого выше при более выраженных нарушениях микроциркуляции и лечении ЦФ. Наличие ИЗЛ не связано с эрозивным эзофагитом, однако частота его увеличивается при наличии атонии пищевода по данным рентгеноскопии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мороз ЕВ, Попкова ТВ, Каратеев АЕ. Патология желудочно-кишечного тракта при системных ревматических заболеваниях: краткий описательный обзор. Научно-практическая ревматология. 2022; 60(6):578–586.
2. Moroz EV, Popkova TV, Karateev AE. Manifestations of the gastrointestinal tract in systemic rheumatic diseases: A narrative review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022; 60(6):578–586. (In Russ.).
3. Nassar M, Ghernaoutan V, Nso N, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: An updated review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 11;101(45):e31780. doi: 10.1097/MD.0000000000031780.
4. Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, et al. Prevalence and predictors of proton pump inhibitor partial response in gastroesophageal reflux disease in systemic sclerosis: a prospective study. *Sci Rep*. 2020 Jan 21;10(1):769. doi: 10.1038/s41598-020-57636-0.
5. Voulgaris TA, Karamanolis GP. Esophageal manifestation in patients with scleroderma. *World J Clin Cases*. 2021 Jul 16;9(20):5408–5419. doi: 10.12998/wjcc.v9.i20.5408.
6. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, et al. Relationship between interstitial lung disease and oesophageal dilatation on chest high-resolution computed tomography in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Radiol Med*. 2018 Sep;123(9):655–663. doi: 10.1007/s11547-018-0894-3.
7. Kimmel JN, Carlson DA, Hinchcliff M, et al. The association between systemic sclerosis disease manifestations and esophageal high-resolution manometry parameters. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Aug;28(8):1157–65. doi: 10.1111/nmo.12813.
8. Kreuter M, Bonella F, Blank N, et al. Anti-acid therapy in SSc-associated interstitial lung disease: long-term outcomes from the German Network for Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Sep 1;62(9):3067–3074. doi: 10.1093/rheumatology/kead023.
9. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024 Jan 5;73(2):361–371. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330616.
10. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Mar 1;179(5):408–13. doi: 10.1164/rccm.200808-1359OC.
11. Vettori S, Tolone S, Capocotta D, et al. Esophageal high-resolution impedance manometry alterations in asymptomatic patients with systemic sclerosis: prevalence, associations with disease features, and prognostic value. *Clin Rheumatol*. 2018 May;37(5):1239–1247. doi: 10.1007/s10067-018-4026-1.

11. Reddy CA, McGowan E, Yadlapati R, Peterson K. AGA Clinical Practice Update on Esophageal Dysfunction Due to Disordered Immunity and Infection: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Dec;22(12):2378-2387. doi: 10.1016/j.cgh.2024.08.027.
12. Насонов ЕЛ. Системная склеродермия. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 142-166.
- Nasonov EL. Systemic scleroderma. In: Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 142-166.
13. Ивашкин ВТ, Трухманов АС, Маев ИВ и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской научной медицинской ассоциации терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):111-135.
- Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Maev IV, et al. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2024;34(5):111-135. (In Russ.).
14. Marabotto E, Savarino V, Savarino E. Towards a more precise classification of esophageal motility disorders in patients with systemic sclerosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2022 Jul;34(7):e14416. doi: 10.1111/nmo.14416.
15. Alastal Y, Hammad TA, Renno A, et al. Gastrointestinal manifestations associated with systemic sclerosis: results from the nationwide inpatient sample. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(5):498-503. doi: 10.20524/aog.2017.0171.
16. Schutyser W, Cruyt L, Vulsteke JB, et al. The role of high-resolution manometry in the assessment of upper gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan;39(1):149-157. doi: 10.1007/s10067-019-04794-w.
17. Aggarwal N, Lopez R, Gabbard S, et al. Spectrum of esophageal dysmotility in systemic sclerosis on high-resolution esophageal manometry as defined by Chicago classification. *Dis Esophagus*. 2017 Dec 1;30(12):1-6. doi: 10.1093/dote/dox067.
18. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jan;33(1):e14058. doi: 10.1111/nmo.14058.
19. Abozaid HSM, Imam HMK, Abdelaziz MM, et al. High-resolution manometry compared with the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trials Consortium GIT 2.0 in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Dec;47(3):403-408. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.005.
20. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, et al. Esophageal involvement in scleroderma: clinical, endoscopic, and manometric features. *ISRN Rheumatol*. 2011;2011:325826. doi:10.5402/2011/325826.
21. Carlson DA, Crowell MD, Kimmel JN, et al. Loss of Peristaltic Reserve, Determined by Multiple Rapid Swallows, Is the Most Frequent Esophageal Motility Abnormality in Patients With Systemic Sclerosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;14(10):1502-6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.039.
22. Kadakuntla A, Juneja A, Sattler S, et al. Dysphagia, reflux and related sequelae due to altered physiology in scleroderma. *World J Gastroenterol*. 2021 Aug 21;27(31):5201-5218. doi: 10.3748/wjg.v27.i31.5201.
23. Petcu A, Ghib LJ, Grad SM, et al. Upper gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Findings in a real-life setting. *Exp Ther Med*. 2019 Dec;18(6):5095-5100. doi: 10.3892/etm.2019.8125.
24. Каратеев АЕ, Мовсисян ММ, Ананьева ЛП, Раденска-Лоповок СГ. Клинические, эндоскопические и морфологические проявления поражения пищевода при системной склеродермии. Клиническая медицина. 2014;92(6):67-74. Karateev AE, Movsisyan MM, Anan'eva LP, Radenska-Lopovok SG. Clinical, endoscopic and morphological manifestations of esophageal lesion in systemic scleroderma. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(6):67-74. (In Russ.).
25. Hara M, Ueha R, Sato T, et al. Clinical Risk Factors for Dysphagia and Esophageal Dysmotility in Systemic Sclerosis. *J Clin Med*. 2023 May 13;12(10):3448. doi: 10.3390/jcm12103448.
26. Tesic-Rajkovic S, Radovanovic-Dinic B. Lesions in the oral cavity and esophagus caused by prescribed drugs: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2022 Mar;166(1):21-27. doi: 10.5507/bp.2021.059.
27. De Lorenzis E, Alonzi G, Natalello G, Berardini L. POS1418 Esophageal mucosal erosions can predict the deterioration of lung function over a four-year follow-up period and long-term mortality in patients with interstitial lung disease associated with scleroderma. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024 Jun;83(Suppl 1):1062.2-1063. doi:10.1136/annrheumdis-2024-eular.4990.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2025/02.09.2025/07.09.2025

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.

Долгушина А.И. <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Хусаинова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Хихлова А.О. <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Саенко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

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

Олевская Е.Р. <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Загитдинова М.Д. <https://orcid.org/0000-0002-1373-2871>

Штыков С.К. <https://orcid.org/0009-0000-5959-5828>

Кинзябулатов Р.В. <https://orcid.org/0009-0004-8510-7698>

Влияние внескелетных проявлений рентгенологического аксиального спондилоартрита на клинический эффект и переносимость препарата сенипрутуг: post hoc анализ клинического исследования ELEFTA

Лиля А.М.^{1,2}, Мазуров В.И.³, Гайдукова И.З.^{3,4}, Дубинина Т.В.¹, Клименко А.А.^{5,6},
Королев М.А.⁷, Лапшина С.А.^{8,9}, Самигуллина Р.Р.³, Насонов Е.Л.^{1,10},
Виндерская Г.А.¹¹, Пухтинская П.С.¹¹

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25 им. В.А. Насоновой», Санкт-Петербург; ⁵ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁷ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск;

⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

⁹ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань;

¹⁰ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ¹¹АО «БИОКАД», Санкт-Петербург

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

³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, 30; ⁵Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 8; ⁶Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁷Россия, 630090, Новосибирск, ул. Арбузова, 6; ⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;

⁹Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138; ¹⁰Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

¹¹Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 34А

Цель исследования – оценить влияние внескелетных проявлений (ВСП) на достижение клинического эффекта препарата сенипрутуг (СЕНИ) у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом (p-аксSpA) на протяжении 48 нед терапии. **Материал и методы.** Проведен апостериорный анализ результатов международного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы VCD-180-2/ELEFTA (ClinicalTrials.gov NCT05445076), включавшего пациентов с активным p-аксSpA, которые ранее не получали лечения генно-инженерными биологическими или таргетными препаратами и являлись носителями человеческого лейкоцитарного антигена – HLA-B27. Ранее опубликованы основные результаты клинического исследования ELEFTA, характеризующие клиническую эффективность и безопасность СЕНИ на протяжении 48 нед терапии.

Сравнительный post hoc анализ эффективности СЕНИ проведен на точке 48 нед в подгруппах пациентов с наличием (n=48) и отсутствием (n=212) ВСП, получавших терапию СЕНИ в дозе 5 или 7 мг/кг либо плацебо/СЕНИ 5 мг/кг. В качестве параметров эффективности использовались динамика индексов ASDAS, BASFI, интенсивности боли в спине и ночной боли в спине по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) и уровня СРБ, а также частота достижения ответов по ASAS40, ASAS5/6, клинически значимого улучшения по ASDAS (ASDAS-CII) и низкой активности или неактивного заболевания по ASDAS.

Дополнительная оценка переносимости терапии включала анализ частоты ухудшений имеющихся ВСП и появления ВСП de novo.

Результаты и обсуждение. На фоне применения СЕНИ в дозах 5 и 7 мг/кг в обеих подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ВСП аксSpA наблюдались положительная динамика уровня СРБ с уменьшением активности заболевания по индексу ASDAS и функциональных нарушений по BASFI, а также достижение ответа по ASAS40 и ASAS5/6 и уменьшение интенсивности боли в спине и ночной боли в спине по ЧРШ. Статистически значимое превосходство над плацебо продемонстрировано в подгруппе СЕНИ без ВСП по всем параметрам эффективности и в подгруппе СЕНИ с ВСП по ряду оценочных точек уже в первые недели терапии и вплоть до недели 24. В дальнейшем вплоть до недели 48 во всех подгруппах СЕНИ, независимо от наличия ВСП, отмечено сохранение достигнутого клинического эффекта, а в подгруппах плацебо – увеличение эффекта в связи с переключением на терапию активным препаратом на неделе 24. В подгруппе СЕНИ с ВСП наблюдался численно более выраженный клинический эффект в начале терапии без статистически значимых различий с подгруппой СЕНИ без ВСП.

Во всех подгруппах продемонстрирован благоприятный профиль переносимости терапии СЕНИ. Не выявлено ни одного случая развития ВСП *de novo*.

Заключение. СЕНИ характеризуется высокой стабильной клинической эффективностью и хорошей переносимостью на протяжении 48 нед терапии активного р-аксСпА независимо от наличия или отсутствия ВСП. При этом применение СЕНИ сопровождается тенденцией к более быстрому и значимому развитию клинического эффекта в первые недели терапии в подгруппе пациентов с ВСП.

Ключевые слова: сенипрутуг; аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; внескелетные проявления; TRBV9+ Т-лимфоциты; моноклональное антитело к TRBV9; генно-инженерная терапия.

Контакты: Полина Сергеевна Пухтинская; pukhtinskaia@biocad.ru

Для цитирования: Лила АМ, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Клименко АА, Королев МА, Лапшина СА, Самигуллина РР, Насонов ЕЛ, Виндерская ГА, Пухтинская ПС. Влияние внескелетных проявлений рентгенологического аксиального спондилоартрита на клинический эффект и переносимость препарата сенипрутуг: *post hoc* анализ клинического исследования ELEFTA. Современная ревматология. 2025;19(6):62–71. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-62-71>

Impact of the extraarticular manifestations on the efficacy and tolerability of seniprutug in radiographic axial spondyloarthritis: post hoc analysis of ELEFTA clinical trial **Lila A.M.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Gaydukova I.Z.^{3,4}, Dubinina T.V.¹, Klimenko A.A.^{5,6}, Korolev M.A.⁷, Lapshina S.A.^{8,9}, Samigullina R.R.³, Nasonov E.L.^{1,10}, Vinderskaya G.A.¹¹, Pukhtinskaia P.S.¹¹**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow; ³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴Saint Petersburg Rheumatological Clinical Hospital №25 named after V.A. Nasonova; Saint Petersburg; ⁵City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Health Department, Moscow; ⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁷Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁹Republican Clinical Hospital of Tatarstan, Kazan; ¹⁰I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹¹JSC BIOCAD, Saint Petersburg
^{134A, Kashirskoye Shosse, 115522 Moscow, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia; ³41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; ⁴30, Bolshaya Podyacheskaya Street, Saint Petersburg 190068, Russia; ⁵8, Leninskiy Avenue, 119049 Moscow, Russia; ⁶1, Ostrovitianov Street, Moscow 117513, Russia; ⁷6, Arбузова Street, Novosibirsk 630090, Russia; ⁸49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ⁹138, Orenburgsky Tract, Kazan 420064, Russia; ¹⁰8, Trubetskaya Street, Build. 2, 119991 Moscow, Russia; ¹¹34A, Svyazi Street, Strelna, Saint Petersburg 198515, Russia}

Objective: to assess the impact of extra-articular manifestations (EAM) on the achievement of clinical effect of seniprutug (SENI) in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) during 48 weeks of therapy.

Material and methods. A post hoc analysis of results from an international multicenter randomized placebo-controlled phase II clinical trial (CT) BCD-180-2/ELEFTA (ClinicalTrials.gov NCT05445076) involving HLA-B27 positive biologic-naïve patients with active r-axSpA was conducted. The main results of the CT ELEFTA on the clinical efficacy and safety of SENI over 48 weeks of therapy have been previously published.

A comparative post hoc analysis of SENI efficacy was conducted at week 48 in subgroups of patients with presence (n=48) and absence (n=212) of EAM, who received SENI at doses of 5 mg/kg or 7 mg/kg or Placebo/SENI 5 mg/kg. Efficacy parameters included dynamics in the ASDAS, BASFI, as well as total back pain intensity and night back pain scores on a numerical rating scale (NRS), and C-reactive protein (CRP) levels. Additionally, the frequency of achieving ASAS40, ASAS5/6 responses, ASDAS clinically important improvement (ASDAS-CII), and low disease activity or inactive disease according to ASDAS was analyzed.

The assessment of treatment tolerability included analysis of the frequency of worsening of existing EAM and the occurrence of cases of EAM *de novo*.
Results and discussion. In both subgroups of patients with and without EAM of axSpA we observed decrease of CRP level with improvement of the disease activity according to the ASDAS index and improvement of functional impairments according to the BASFI index, as well as achievement of ASAS40 and ASAS5/6 responses and a reduction in of the total back pain and night back pain according to the NRS. Statistically significant superiority over placebo was demonstrated in the SENI subgroup without EAM at all efficacy parameters and at several assessment points in the SENI subgroup with EAM already in the first weeks of therapy and up to week 24. Further, the achieved clinical effect was maintained, up to week 48, in all SENI subgroups regardless of the presence of EAM, while in placebo subgroups, an increase in effect was observed due to switching to active drug therapy at week 24. In the SENI subgroup with EAM, a numerically more pronounced clinical effect was noted at the beginning of

therapy without statistically significant differences compared to the SENI subgroup without EAM.

In all studied subgroups, a favorable tolerability profile of SENI therapy was demonstrated. No EAM de novo was registered.

Conclusion. SENI demonstrates significant stable clinical efficacy and good tolerability over 48 weeks of active r-axSpA treatment regardless of the presence or absence of EAM, with a trend to faster and more pronounced clinical effect in the first weeks of therapy in patients who had EAM.

Key words: seniprutug; radiographic axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; extra-articular manifestations; TRBV9+ T-lymphocytes; anti-TRBV9-monoclonal antibody; biologic disease modifying anti-rheumatic drugs.

Contact: Polina Sergeevna Pukhtinskaia; pukhtinskaia@biocad.ru

For citation: Lila AM, Mazurov VI, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Kliment AA, Korolev MA, Lapshina SA, Samigullina RR, Nasonov EL, Vinderskaya GA, Pukhtinskaia PS. Impact of the extraarticular manifestations on the efficacy and tolerability of seniprutug in radiographic axial spondyloarthritis: post hoc analysis of ELEFTA clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6): 62–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-62-71>

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) является хроническим иммуновоспалительным заболеванием, которое характеризуется преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, а также наличием генетической предрасположенности [1]. Среди генетических факторов наиболее существенный вклад в развитие заболевания вносит антиген HLA-B27 [2, 3]. У ряда пациентов с аксСпА, помимо поражения осевого скелета, выявляются периферические артриты, энтезит и дактилит, а также вовлекаются внескелетные структуры (внескелетные проявления аксСпА – ВСП), к которым относятся острый передний увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и псориаз [4]. Острый передний увеит – наиболее частое ВСП, его распространенность при аксСпА составляет от 21 до 37% [5] и тесно связана с носительством HLA-B27-антигена [4, 6]. При этом около 40% пациентов с диагностированным острым передним увеитом могут иметь симптомы аксСпА, что объясняется схожими иммунопатогенетическими механизмами развития увеита и аксСпА, в которых значимую роль играет главный комплекс гистосовместимости первого класса (МНС-I) [7]. Наличие единых генетических предпосылок определяет более частую встречаемость острого переднего увеита у HLA-B27-позитивных пациентов с аксСпА [3]. В то же время ВСП в большем числе случаев наблюдаются у пациентов с аксСпА на фоне активного системного воспаления, являясь отражением неблагоприятного течения заболевания [8]. У пациентов с рентгенологическим аксСпА (р-аксСпА) наличие ВСП, как и сопутствующие заболевания и курение, определяет повышение риска общей смертности более чем в 1,6 раза (hazard ratio, HR 1,62; 95% доверительный интервал, ДИ 1,24–2,11) [3].

Контроль ВСП – один из важнейших компонентов достижения целей терапии аксСпА наряду с подавлением воспаления, улучшением функции и замедлением структурного повреждения [1]. Рецидивирующее и рефрактерное течение ВСП является поводом для пересмотра тактики ведения пациентов и своевременного решения вопроса о назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Согласно текущим клиническим рекомендациям, в качестве приоритетной терапевтической опции при остром переднем увеите и ВЗК рассматривается назначение ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), а при наличии псориаза – ингибиторов интерлейкина 17 [1]. Расширение подходов к терапии р-аксСпА, в том числе у пациентов с ВСП, является актуальной задачей.

Сенипрутуг (СЕНИ) – эффекторное гуманизованное моноклональное антитело к сегменту TRBV9 T-клеточного рецептора, которое обеспечивает деплецию ограниченного пула T-лимфоцитов, участвующих в реализации аутореак-

тивности и запуске иммуновоспалительного процесса при р-аксСпА. В клиническом исследовании, включавшем пациентов с р-аксСпА, или анкилозирующим спондилитом, СЕНИ продемонстрировал значимую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности с уменьшением активности заболевания и функциональных нарушений, регрессом системного воспалительного процесса и улучшением показателей магнитно-резонансной томографии [9, 10], в том числе у пациентов с р-аксСпА и коморбидными состояниями [11]. Кроме того, по данным скорректированного непрямого сравнения выявлено статистически значимое превосходство СЕНИ над адалимумабом по ключевым показателям эффективности по ASAS40 и ASAS20 (соответственно 40% и 20% улучшение по критериям Assessment of SpondyloArthritis International Society) на неделе 24 у взрослых пациентов с р-аксСпА [12].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и переносимости препарата СЕНИ в зависимости от наличия и отсутствия ВСП у пациентов с активным р-аксСпА.

Материал и методы. Проведен апостериорный анализ 48 нед международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы VCD-180-2/ELEFTA (ClinicalTrials.gov NCT05445076), включавшего пациентов с подтвержденным диагнозом активного р-аксСпА и носительством HLA-B27-антигена, имевших неадекватный ответ на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами и не получавших ранее ГИБП или ингибиторы Янус-киназы. Целью исследования ELEFTA была оценка клинической эффективности, безопасности, иммуногенности, параметров фармакокинетики и фармакодинамики различных доз СЕНИ. Подробно критерии отбора, дизайн исследования, а также результаты плацебо-контролируемого периода исследования и 48 нед терапии СЕНИ были описаны ранее [9, 11].

На момент подготовки статьи исследование продолжается, общая длительность терапии СЕНИ составит 156 нед, период наблюдения пациентов – до 160 нед. В представленной работе оценка параметров эффективности и переносимости терапии проведена на неделе 48.

Для подгруппового анализа пациенты были распределены на четыре подгруппы: с наличием и отсутствием ВСП с подразделением на получавших с начала исследования либо СЕНИ в дозах 5 и 7 мг/кг, либо плацебо соответственно.

За ВСП принимались патологические состояния, развивающиеся в органах и тканях вне опорно-двигательного аппарата, но имеющие единые с аксСпА патогенетические механизмы. Ключевыми ВСП явились передний увеит, псориаз и ВЗК (болезнь Крона или язвенный колит). К ВСП

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients

Показатель	Наличие ВСП (n=48)		Отсутствие ВСП (n=212)		Различия между подгруппами СЕНИ с наличием и отсутствием ВСП, p
	СЕНИ (n=38)	плацебо (n=10)	СЕНИ (n=172)	плацебо (n=40)	
Возраст, годы	39,3±8,9	44,9±7,3	37,5±8,6	38,6±9,3	0,247
Мужской пол, n (%)	29 (76,3)	6 (60,0)	140 (81,4)	33 (82,5)	0,500
ИМТ, кг/м ²	24,9±3,8	28,8±6,3	25,4±4,9	26,3±4,4	0,470
Продолжительность заболевания с момента появления симптомов, годы	12,6±8,9	18,7±8,3	11,3±6,8	12,7±6,7	0,409
Продолжительность заболевания с момента установления диагноза, годы	5,2±5,2	6,1±6,65	5,3±5,1	5,2±4,8	0,850
СРБ, мг/л	21,4±17,6	18,8±14,0	23,9±22,4	23,2±17,8	0,452
ASDAS, баллы	4,0±0,7	3,9±0,9	4,0±0,8	4,0±1,0	0,707
Доля пациентов с очень высокой активностью по ASDAS, n (%)	26 (68,4)	9 (90,0)	117 (68,0)	29 (72,5)	1,000
BASDAI, баллы	6,4±1,0	6,0±1,9	6,3±1,4	6,1±1,9	0,806
BASFI, баллы	4,1±1,7	5,2±2,0	5,0±2,2	5,1±2,5	0,007
Боль в спине по ЧРШ	7,3±1,3	7,0±1,7	7,1±1,5	7,1±1,8	0,621
Ночная боль по ЧРШ	6,1±2,4	5,6±1,9	6,3±2,0	6,5±2,1	0,584
Доля пациентов с наличием припухших суставов, n (%)	17 (44,7)	4 (40,0)	62 (36,0)	17 (42,5)	0,357
ВСП аксСпА, n (%):					
увеит	28 (73,7)	8 (80,0)	Нп	Нп	Нп
ВЗК	3 (7,9)	1 (10,0)	Нп	Нп	Нп
псориаз	6 (15,8)	1 (10,0)	Нп	Нп	Нп
нарушения проводимости сердца и аортит	2 (5,3)	0	Нп	Нп	Нп

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$, если не указано иначе. Категориальные переменные представлены в виде абсолютного и относительного (проценты) числа пациентов. Нп – неприменимо. ИМТ – индекс массы тела.

могли быть отнесены нарушение проводящей системы сердца, аортит и IgA-нефропатия при условии, что лечащим врачом они расценивались как системное проявление р-аксСпА.

Для сравнительного анализа эффективности препарата СЕНИ в подгруппах пациентов были использованы следующие параметры: динамика индексов ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), общей интенсивности боли в спине (вопрос №2 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI) и ночной боли в спине, оцениваемых пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), а также концентрации СРБ в крови (мг/л). Кроме того, в каждой подгруппе определено относительное число пациентов, достигших клинически значимого улучшения (ASDAS clinically important improvement – ASDAS-CII), ASAS40, улучшения по 5 из 6 критериев ASAS (ASAS5/6) и низкой активности или неактивного заболевания

по индексу ASDAS (ASDAS <2,1). Представленные параметры оценивали на неделях 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 36 и 48.

Результаты оценки безопасности, продемонстрировавшие благоприятный профиль терапии СЕНИ, были представлены ранее [9–11]. При подгрупповом анализе переносимость терапии СЕНИ оценивалась по наличию ухудшения течения имеющихся ВСП или их развитию *de novo* на фоне лечения.

Статистический анализ. Анализ параметров эффективности проведен в популяции FAS (full analysis set), состоящей из 260 пациентов, рандомизированных в исследование и получивших по крайней мере одну дозу препарата СЕНИ или плацебо. Распределение в подгруппы осуществлялось с учетом наличия или отсутствия ВСП, независимо от использованной дозы препарата: пациенты, получившие СЕНИ в дозе 5 либо 7 мг/кг, были объединены в одну субпопуляцию.

Для бинарных переменных определено относительное количество пациентов, достигших заданных конечных точек,

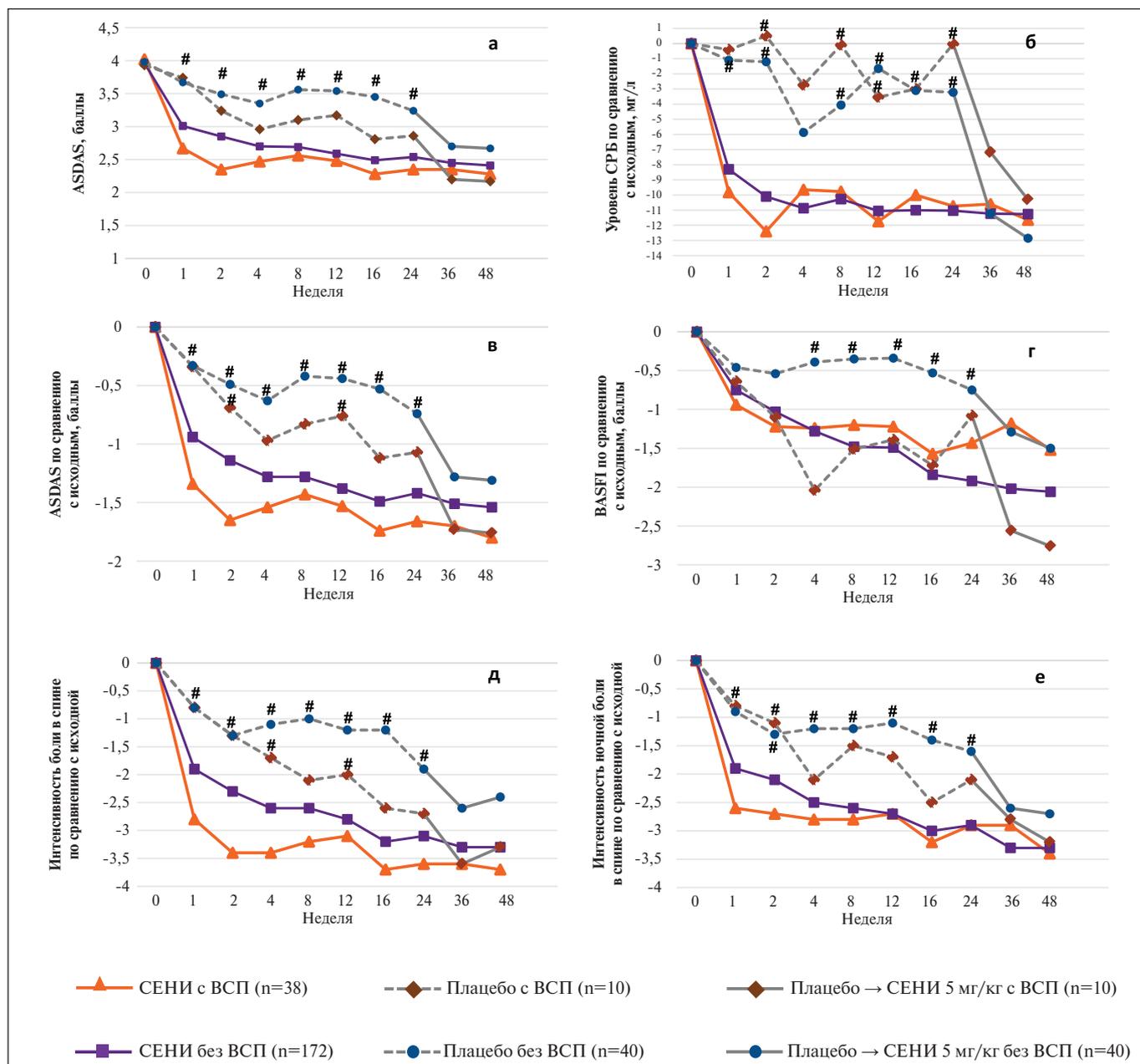


Рис. 1. Динамика показателей эффективности лечения r-аксSpA препаратами СЕНИ или плацебо в зависимости от наличия ВСП. # – статистически значимые различия между подгруппами СЕНИ и подгруппами плацебо с наличием и отсутствием ВСП соответственно ($p < 0,05$)

Fig. 1. Dynamics of treatment efficacy outcomes in r-axSpA with SENI or placebo depending on the presence of EAM. # – statistically significant differences between the SENI subgroups and the placebo subgroups with and without EAM, respectively ($p < 0.05$)

и применена обобщенная линейная смешанная модель (generalized linear mixed effect model, GLMM) с группой терапии, визитом, фактором взаимодействия группы и визита в качестве фиксированных эффектов, а также субъектов в качестве случайного эффекта. Для моделирования изменчивости между наблюдениями, полученными для одного субъекта, использована общая для всех групп терапии матрица ковариации (R-side matrix) со структурой авторегрессии первого порядка [AR(1)]. Для оценки степеней свободы знаменателя применена аппроксимация Кенварда–Роджера. Рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ и p-значениями для сравнения группы BCD-180 5 или 7 мг/кг

и группы плацебо/BCD-180 5 мг/кг по подгруппам с наличием и отсутствием ВСП.

Анализ непрерывных переменных проведен с помощью модели смешанных эффектов (mixed model repeated measures, MMRM) с группой лечения, визитом и фактором взаимодействия группы и визита в качестве фиксированных эффектов. Для моделирования изменчивости между наблюдениями, полученными для одного субъекта, использовалась общая для всех групп терапии матрица ковариации (R-side matrix) со структурой авторегрессии первого порядка [AR(1)]. Для оценки степеней свободы знаменателя применялась аппроксимация Кенварда–Роджера. Представлена разница скорректированных

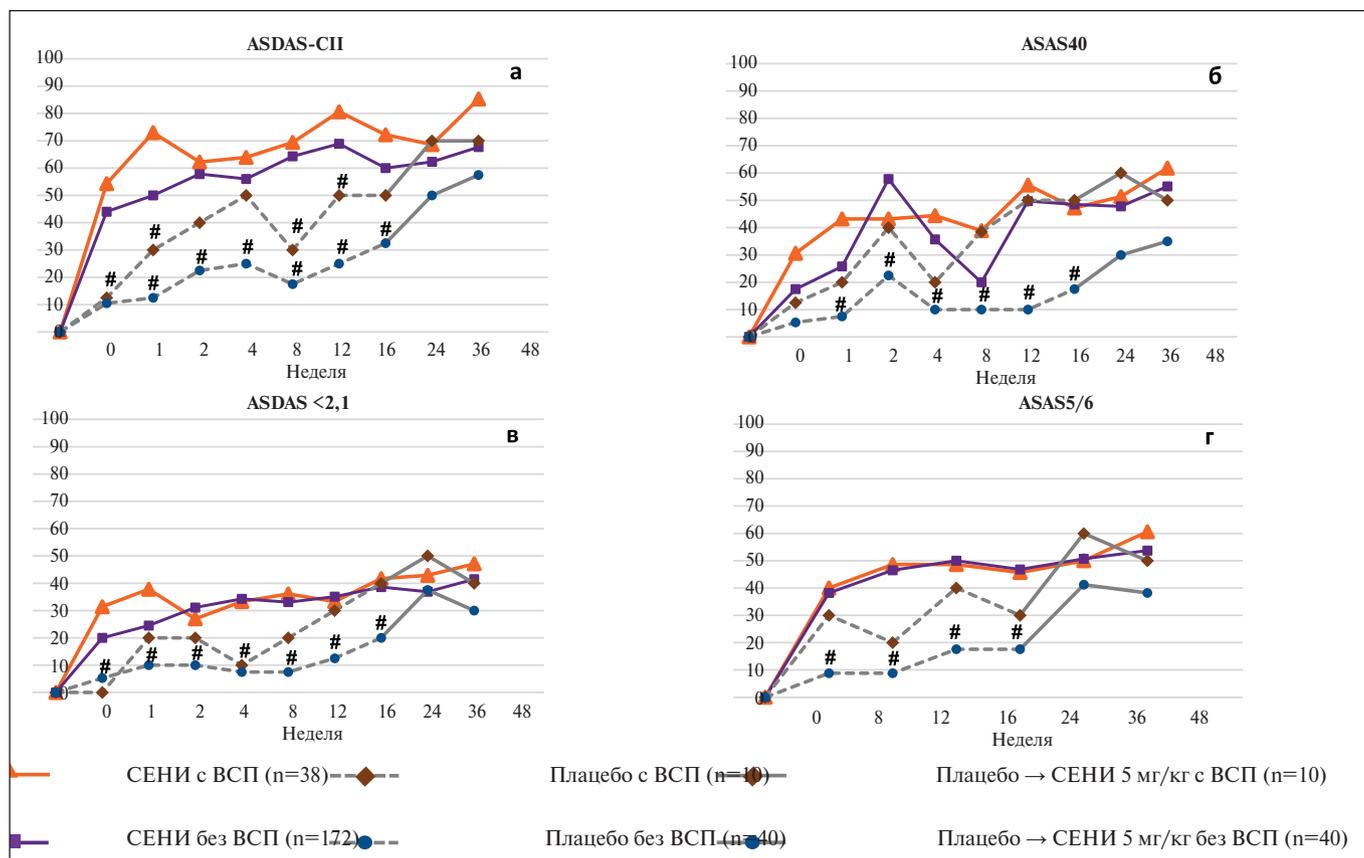


Рис. 2. Динамика достижения параметров эффективности в подгруппах по наличию ВСП, % пациентов. # – статистически значимые различия между подгруппами СЕНИ и подгруппами плацебо с наличием и отсутствием ВСП соответственно ($p < 0,05$)
Fig. 2. Dynamics of achieving efficacy parameters in subgroups according to the presence of EAM, % of patients. # – statistically significant differences between the SENI subgroups and the placebo subgroups with and without EAM, respectively ($p < 0.05$)

средних с 95% ДИ и р-значениями для сравнения группы VCD-180 5 или 7 мг/кг и группы плацебо/VCD-180 5 мг/кг по подгруппам с наличием и отсутствием ВСП.

Межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Замещение пропущенных значений не проводилось, наблюдения с отсутствующими значениями об исходе исключены из анализа.

Результаты. В анализ вошло 260 пациентов с активным р-аксСпА, которые были распределены на подгруппы без ВСП ($n=212$) и с ВСП ($n=48$), из них в каждой подгруппе СЕНИ в дозе 5 или 7 мг/кг получили 172 и 38 пациентов, а плацебо с переводом на неделю 24 на СЕНИ 5 мг/кг – 40 и 10 пациентов соответственно. Исходные клинико-демографические характеристики подгрупп представлены в табл. 1. Средний возраст в изучаемой выборке составлял около 40 лет, преобладали мужчины. Средняя продолжительность симптомов р-аксСпА – от 11,3 до 18,7 года, период от установления диагноза до начала терапии – в среднем от 5,2 до 6,1 года. Активность заболевания подтверждена высоким средним уровнем СРБ и показателями индексов ASDAS и BASDAI (в среднем около 4 и 6 баллов соответственно). Примерно у 70% пациентов выявлена очень высокая активность заболевания по ASDAS. Значения боли в спине и ночной боли в спине, оцениваемые пациентом по ЧРШ,

указывали на выраженные симптомы заболевания. Около 40% пациентов имели поражение периферических суставов. Значимых различий между подгруппами по представленным параметрам не установлено, за исключением индекса BASFI, значения которого были меньше у пациентов с ВСП, получавших терапию СЕНИ.

Среди ВСП лидировал передний увеит, который наблюдался у 75% (36/48) пациентов подгруппы с ВСП и у 13,8% (36/260) всех пациентов с р-аксСпА. Наиболее редкими были нарушения проводимости сердца и аортит, которые констатированы у 2 (5,3%) пациентов с ВСП.

Оценка эффективности. Динамика параметров эффективности в подгруппах пациентов представлена на рис. 1, 2, а также в Приложении в табл. 2, 3¹. По всем оцениваемым параметрам положительная динамика отмечена в обеих подгруппах СЕНИ независимо от наличия ВСП. При этом в подгруппе пациентов без ВСП, получавшей терапию СЕНИ, на протяжении 24 нед плацебо-контролируемого периода, наблюдались статистически значимые различия с подгруппами плацебо по подавляющему большинству оценочных точек, а в подгруппе СЕНИ с ВСП – по отдельным оценочным точкам. После недели 24 и вплоть до недели 48 в обеих подгруппах плацебо отмечались положительные изменения всех показателей эффективности в связи с переводом пациентов на терапию СЕНИ 5 мг/кг. По ряду параметров эффективности

¹См. Приложение к этой статье на сайте журнала: <https://mrj.ima-press.net/mrj>

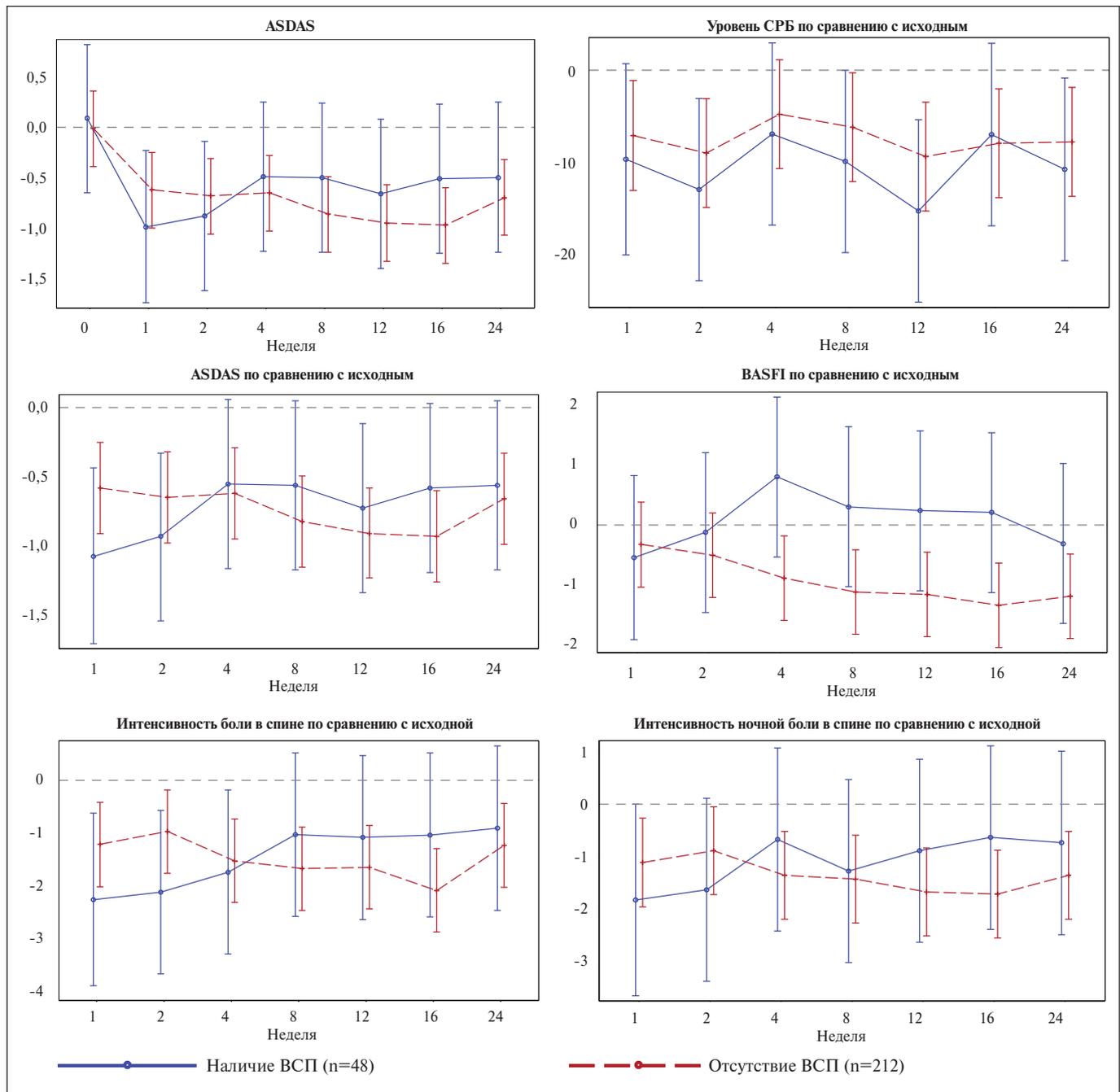


Рис. 3. Сравнение динамики параметров эффективности в группах СЕНИ и плацебо (ОШ; 95% ДИ)
Fig. 3. Comparison of the dynamics of efficacy parameters in the SENI and placebo groups (OR; 95% CI)

в подгруппе СЕНИ с наличием ВСП выявлена более выраженная положительная динамика (см. рис. 1, 2 и Приложение: табл. 2, 3).

Уменьшение индекса ASDAS (см. рис. 1, а) и его динамика по сравнению с исходным уровнем (см. рис. 1, в) имеют схожую картину со снижением концентрации СРБ (см. рис. 1, б). Так, индекс ASDAS и уровень СРБ в подгруппах СЕНИ уменьшились уже на 1-й неделе терапии, и положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. В то же время в подгруппах плацебо значимое уменьшение уровня СРБ и индекса

ASDAS относительно исходных значений происходило начиная с недели 24 и было обусловлено переводом пациентов на лечение активным препаратом СЕНИ (см. рис. 1, а, б).

Положительная динамика индекса BASFI прослеживалась как в обеих подгруппах СЕНИ, так и в подгруппе плацебо с ВСП (см. рис. 1, г и Приложение: табл. 2). При этом на протяжении всего плацебо-контролируемого периода изменение индекса BASFI в подгруппе СЕНИ без ВСП было статистически более значимым, чем в подгруппе плацебо без ВСП, в которой уменьшение функциональных нарушений произошло

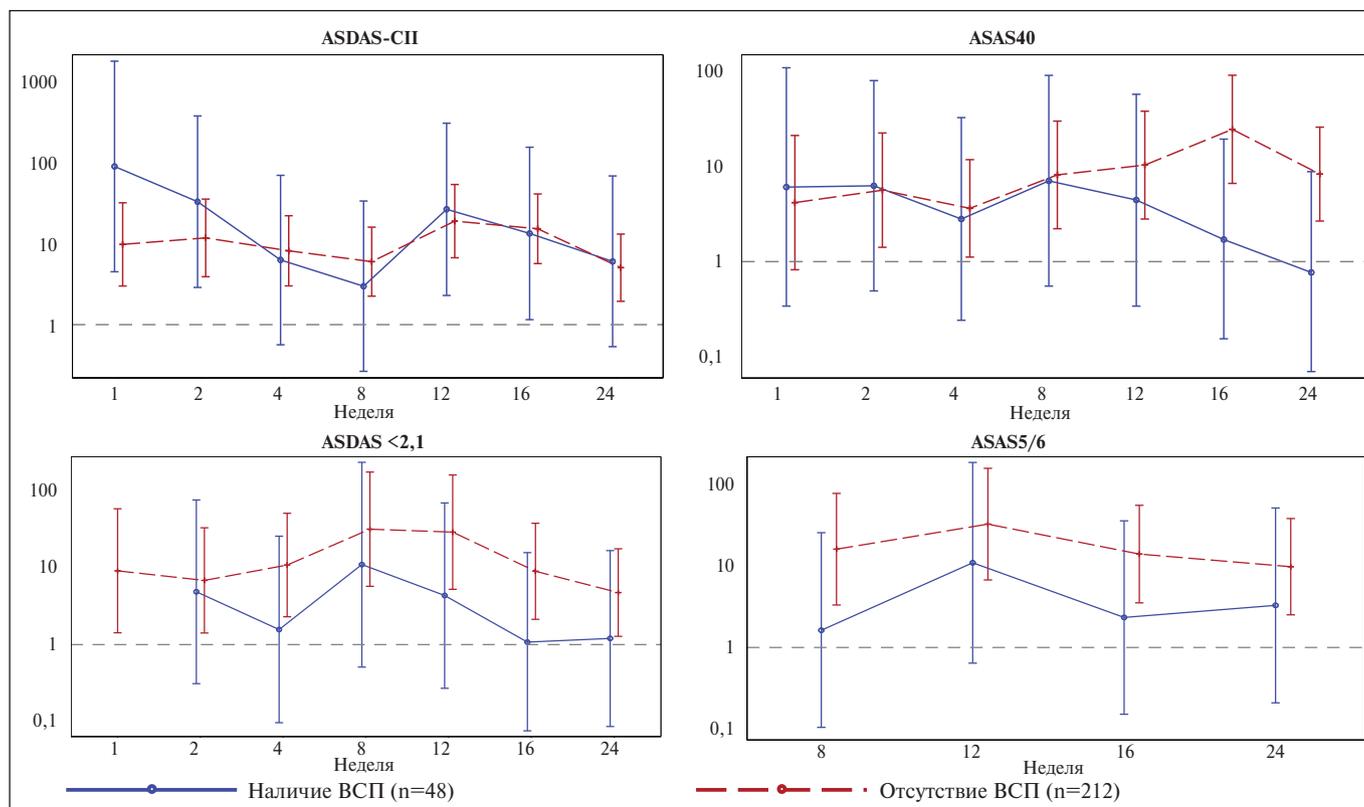


Рис. 4. Сравнение динамики достижения параметров эффективности в группах СЕНИ и плацебо (ОШ; 95% ДИ)
Fig. 4. Comparison of the dynamics of achieving efficacy parameters in the SENI and placebo groups (OR; 95% CI)

только после недели 24 в связи с переключением на терапию СЕНИ 5 мг/кг.

Уменьшение интенсивности боли в спине, как и ночной боли в спине, отмечено в обеих подгруппах СЕНИ уже с 1-й недели терапии, и положительный тренд сохранялся в течение всего периода наблюдения (см. рис. 1, д, е и Приложение: табл. 2). В подгруппе плацебо без ВСП изменение этих показателей было статистически менее значимо по сравнению с подгруппой СЕНИ без ВСП в период до недели 24 с последующей выраженной положительной динамикой после переключения на СЕНИ и вплоть до недели 48.

При сопоставлении подгрупп плацебо в начале наблюдения выявлено, что у пациентов с ВСП отмечалось численно более выраженное изменение индексов ASDAS, BASFI и показателей ЧРШ, особенно на неделях 4 и 16, которое нивелировалось к следующим оценочным точкам — неделям 8 и 24 соответственно.

Достижение ASDAS-CII, ASAS40, ASAS5/6, а также низкой активности и неактивного заболевания по ASDAS было установлено у значимо большего числа пациентов в подгруппах, получавших терапию СЕНИ, по сравнению с подгруппами плацебо в течение 24 нед исследования (см. рис. 2 и Приложение: табл. 3). После недели 24 подгруппы стали сопоставимы между собой в связи с переключением пациентов подгрупп плацебо на активный препарат. Достигнутые показатели эффективности сохранялись на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения. При этом в подгруппе СЕНИ с ВСП в первые недели терапии регистрировалась более выраженная положительная динамика достижения

ASDAS-CII (см. рис. 2, а), ASAS40 (см. рис. 2, б), а также низкой активности и неактивного заболевания по ASDAS (см. рис. 2, в), чем в подгруппе СЕНИ без ВСП. В дальнейшем результаты достижения параметров эффективности в подгруппах СЕНИ с наличием и отсутствием ВСП были сопоставимыми.

Сравнение динамики изученных показателей между подгруппами не позволяет судить о существовании различий в эффективности препарата у пациентов с наличием и отсутствием ВСП с учетом широких ДИ ввиду ограниченного размера подгруппы пациентов с ВСП (рис. 3, 4).

Во всех исследуемых подгруппах продемонстрирован благоприятный профиль переносимости терапии СЕНИ. Зафиксирован единственный случай ухудшения течения ранее диагностированного иридоциклита умеренной степени тяжести у пациента группы СЕНИ 7 мг/кг на неделе 35 терапии, симптомы которого регрессировали на фоне короткого курса топических глюкокортикоидов (ГК) и не потребовали изменения режима дозирования или отмены СЕНИ. По мнению исследователей, данное нежелательное явление не имело связи с исследуемой терапией. За период наблюдения в клиническом исследовании ELEFTA не зарегистрировано ни одного случая развития ВСП *de novo*.

Обсуждение. Наличие ВСП р-аксСпА является признаком [13], позволяющим установить диагноз и указывающим на более высокую активность и неблагоприятный прогноз заболевания [14]. В изученной нами популяции HLA-B27-положительных пациентов с р-аксСпА среди ВСП лидировал увеит, встречавшийся у 13,8% (36/260) пациентов, что согласуется

с данными литературы о его распространенности при аксСпА [5] и обусловлено схожими патогенетическими механизмами, ассоциированными с МНС-I, в частности HLA-B27-антигеном, и нарушением распознавания аутопептидов [15]. В реализации аутореактивности значимую роль играют цитотоксические TRBV9+ CD8+ Т-лимфоциты [16], точечная деплеция которых с помощью СЕНИ демонстрирует выраженный клинический эффект у пациентов с р-аксСпА [9–12]. Соответственно, можно ожидать значимую эффективность анти-TRBV9-терапии СЕНИ в отношении пациентов с ВСП, в том числе с передним увеитом.

В нашей работе продемонстрирован значимый клинический эффект СЕНИ в подгруппах пациентов как с наличием, так и с отсутствием ВСП. При этом обращает на себя внимание более выраженный эффект терапии СЕНИ в подгруппе пациентов с ВСП на протяжении первых недель терапии, особенно в оценочной точке 4 недели. Данный факт может быть объяснен несколькими аспектами. Во-первых, наличие ВСП можно рассматривать как отражение активного системного процесса, в случае корректно подобранной терапии у таких пациентов может наблюдаться более выраженная динамика параметров эффективности относительно исходных значений. Во-вторых, подход к терапии СЕНИ включает в себя премедикацию с использованием ГК, которые сами могут влиять на течение как аксСпА, так и ВСП. Это подтверждает положительная динамика показателей эффективности в подгруппе пациентов с ВСП, получавших на протяжении 24 нед плацебо. Однако, если в группе плацебо положительный тренд сменялся ухудшением состояния в течение примерно 4 нед, что соответствует прекращению действия преднизолона, то в подгруппе СЕНИ с ВСП наблюдалось дальнейшее улучшение показателей эффективности в течение всего периода наблюдения.

Выявление ВСП и их неблагоприятное течение (выраженный, рецидивирующий и торпидный характер клинических проявлений) влияют на выбор тактики ведения пациентов с аксСпА. Согласно текущим клиническим рекомендациям [1], при наличии таких ВСП, как увеит и ВЗК, предпочтительным вариантом биологической терапии является назначение моноклональных антител к ФНО α . Известно, что примерно у 30% пациентов с р-аксСпА спустя 2 года после начала терапии отмечается ускользание эффекта и ФНО α , назначенных в качестве первой линии [17]. Это делает акту-

альными разработку и изучение препаратов с альтернативными и инновационными механизмами действия. В настоящей работе представлены данные о клинической эффективности принципиально нового подхода с устранением TRBV9+ Т-клеток, запускающих механизмы аутореактивности и иммунного воспаления.

Наличие ВСП ассоциировано с повышением частоты общей смертности у пациентов с аксСпА [3], в связи с чем активная тактика ведения с назначением в том числе терапии ГИБП является максимально оправданной. В то же время повышение смертности связано с инфекциями, включая серьезные инфекции, наблюдаемыми у пациентов, получавших иФНО α [3, 18]. Таким образом, помимо эффективного контроля аксСпА и проявлений ВСП, важной задачей является выбор терапии, безопасной в отношении инфекционных осложнений. Анти-TRBV9-терапия СЕНИ продемонстрировала благоприятный профиль безопасности с низким риском инфекционных осложнений [9–11]. Данный факт объясняется отсутствием значимой иммуносупрессии ввиду прецизионной деплеции Т-лимфоцитов, несущих в своем рецепторе TRBV9-сегмент, которые составляют менее 5% всех Т-клеток. Учитывая полученные результаты, терапия СЕНИ может явиться оптимальным подходом с благоприятным соотношением эффективности и безопасности для больных аксСпА с ВСП, прежде всего с острым передним увеитом.

Выполненная работа носит поисковый характер и имеет ограничения: небольшой размер подгруппы пациентов с ВСП, не предполагающий достаточной мощности статистического анализа для выявления межгрупповых различий в зависимости от наличия или отсутствия ВСП.

Необходимым и перспективным представляется получение дополнительных данных для сравнения размера эффекта СЕНИ между подгруппами с наличием и отсутствием ВСП на большем количестве пациентов и более долгосрочном горизонте наблюдения.

Заключение. СЕНИ характеризуется значимой стабильной клинической эффективностью и хорошей переносимостью на протяжении 48 нед терапии активного р-аксСпА, вне зависимости от наличия или отсутствия ВСП, с тенденцией к более быстрому и выраженному развитию клинического эффекта в первые недели терапии в подгруппе пациентов с ВСП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296.
- Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61 Suppl 3 (Suppl 3):iii3–7. doi: 10.1136/ard.61.suppl_3.iii3.
- Kelty E, Ognjenovic M, Raymond WD, et al. Mortality Rates in Patients With Ankylosing Spondylitis With and Without Extra-articular Manifestations and Comorbidities: A Retrospective Cohort Study. *J Rheumatol.* 2022 Jul;49(7):688–693. doi: 10.3899/jrheum.210909.
- Navarro-Compan V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 Dec;80(12):1511–1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221035.
- de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Sep 1;18(1):196. doi: 10.1186/s13075-016-1093-z.
- Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Sep 12;12:1759720X20951733. doi: 10.1177/1759720X20951733.
- Werkl P, Rademacher J, Pleyer U. HLA-B27-positive anterior uveitis: Clinical aspects, diagnostics, interdisciplinary management, and treatment. *Ophthalmologie.* 2024 Jan;121(Suppl 1):12–22. doi: 10.1007/s00347-023-01960-z.
- Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Sep;48(9):1029–35. doi: 10.1093/rheumatology/kep146
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Лиля АМ и др. Эффективность и безопасность препарата ВCD-180, моноклонального антитела к TRBV9+ Т-лимфоцитам, у пациен-

- тов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. Научно-практическая ревматология. 2024; 62(1):65-80.
- Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, et al. Effectiveness and safety of BCD180, anti-TRBV9+ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(1):65-80. (In Russ.).
10. Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ и др. Резолюция совета экспертов «Новые подходы к терапии аксиального спондилоартрита». Современная ревматология. 2024; 18(3):134-139.
- Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL, et al. Resolution of the Expert Council "New approaches to the treatment of axial spondyloarthritis". *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):134-139. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-134-139.
11. Мазуров ВИ, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ и др. Эффективность и безопасность сенипрутуга при активном рентгенологическом аксиальном спондилоартрите и влияние коморбидности на достижение клинического эффекта: результаты 48 недель клинического исследования ELEFTA. Клиническая фармакология и терапия. 2025;34(1):20-32.
- Mazurov VI, Lila AM, Nasonov EL, et al. The efficacy and safety of Seniprutug in active radiographic axial spondyloarthritis and the impact of comorbidity on achieving the clinical effect: the results of 48 weeks of ELEFTA study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2025;34(1):20-32. (In Russ.).
12. Ли́ла АМ, Дубинина ТВ, Толкачева ДГ и др. Сравнительный анализ эффективности препаратов сенипрутуг (BCD-180) и адалимумаб в терапии активного рентгенологического аксиального спондилоартрита: результаты систематического обзора и скорректированного непрямого сравнения. Современная ревматология. 2024; 18(2):33-40.
- Lila AM, Dubinina TV, Tolkacheva DG, et al. Comparative analysis of the efficacy of seniprutug (BCD-180) and adalimumab in the treatment of active radiographic axial spondyloarthritis: results of a systematic review and matching-adjusted indirect comparison. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):33-40. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-33-40.
13. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217.
14. Chen CH, Lin KC, Chen HA, et al. Association of acute anterior uveitis with disease activity, functional ability and physical mobility in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study of Chinese patients in Taiwan. *Clin Rheumatol*. 2007 Jun;26(6):953-7. doi: 10.1007/s10067-006-0403-2.
15. Bolletta E, Crescentini F, Gentile P, et al. A review on anterior uveitis and spondyloarthritis with a focus on the interdisciplinary approach between ophthalmologists and rheumatologists. *Saudi J Ophthalmol*. 2025 Jan 2;39(1):20-30. doi: 10.4103/sjopt.sjopt_240_24.
16. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al. Targeted depletion of TRBV9(+) T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med*. 2023 Nov;29(11):2731-2736. doi: 10.1038/s41591-023-02613-z.
17. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):157-63. doi: 10.1136/ard.2010.131797.
18. Li J, Zhang Z, Wu X, et al. Risk of Adverse Events After Anti-TNF Treatment for Inflammatory Rheumatological Disease. A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 1;12:746396. doi: 10.3389/fphar.2021.746396.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.10.2025/26.11.2025/30.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке 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 JSC 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.

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

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

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

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Клименко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Королев М.А. <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>

Самигуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Виндерская Г.А. <https://orcid.org/0009-0009-3025-198X>

Пухтинская П.С. <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>

Проспективное исследование по оценке влияния нового фармаконутрицевтика ревокка (неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов в соотношении 1:2, экстракт плодов шиповника, ресвератрол, цитрат цинка) на клинические проявления остеоартрита (ВЕКТОР)

Ли́ла А.М.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Вукайлович Е.М.², Кашеварова Н.Г.¹,
Стребкова Е.А.¹, Савушкина Н.М.¹, Шарапова Е.П.¹, Короткова Т.А.¹,
Хальметова А.Р.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}

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

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

Цель исследования — оценка влияния нового фармаконутрицевтика Ревокка на клинические проявления остеоартрита (ОА).
Материал и методы. В 3-месячное проспективное исследование было включено 50 женщин 40–75 лет (средний возраст — 58,3±10,1 года) с достоверным диагнозом ОА (ACR) коленных суставов (КС) II–III стадии по Kellgren–Lawrence, с болью при ходьбе ≥40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подписавших информированное согласие. Медиана длительности ОА составила 5 [3; 8] лет. У 22% больных имелся метаболический фенотип ОА, у 10% — воспалительный, у 12% — остеопоротический, у 26% — смешанный, у 30% фенотип не определен.

Пациентки принимали по 2 капсулы фармаконутрицевтика 1 раз в день на протяжении всего периода наблюдения. Все они «по требованию» могли использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

На протяжении исследования было предусмотрено три визита (В) к врачу. Эффективность лечения определялась по динамике интенсивности боли в целевом КС при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC, шкалы KOOS, показателей опросника EQ-5D. Учитывались также оценка общего состояния здоровья пациентом по ВАШ и оценка эффективности лечения врачом и пациентом, потребность в НПВП.

Результаты и обсуждение. Через 1 мес терапии наблюдалась статистически значимая положительная динамика по всем оцениваемым параметрам ($p < 0,05$), кроме скованности по WOMAC. Однако уже к 3-му месяцу было отмечено существенное снижение данного показателя, при этом другие изучаемые параметры продолжали демонстрировать дальнейшее улучшение. В частности, к В3 хороший ответ на терапию (уменьшение боли на ≥50% от исходного значения) был получен у 60% пациенток, а снижение интенсивности боли в анализируемом суставе до ≤40 мм по ВАШ выявлено у 88%. Отмечено уменьшение потребности в приеме НПВП: общее число случаев снижения дозы или отмены НПВП составило 40% к В2 и 48% к В3.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о быстром и выраженном клиническом эффекте Ревокка у больных с различными фенотипами ОА.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; терапия; фармаконутрицевтик; Ревокка.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для цитирования: Ли́ла АМ, Таскина ЕА, Вукайлович ЕМ, Кашеварова НГ, Стребкова ЕА, Савушкина НМ, Шарапова ЕП, Короткова ТА, Хальметова АР, Алексеева ЛИ. Проспективное исследование по оценке влияния нового фармаконутрицевтика ревокка (неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов в соотношении 1:2, экстракт плодов шиповника, ресвератрол, цитрат цинка) на клинические проявления остеоартрита (ВЕКТОР). Современная ревматология. 2025;19(6):72–79. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-72-79>

Prospective study assessing the effects of the novel pharmaconutraceutical Revocca (unsaponifiable compounds of avocado and soybeans in a 1:2 ratio, rosehip fruit extract, resveratrol, zinc citrate) on the clinical manifestations of osteoarthritis (VECTOR)

Lila A.M.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Vukailovich E.M.¹, Kashevarova N.G.¹, Strebkova E.A.¹,
Savushkina N.M.¹, Sharapova E.P.¹, Korotkova T.A.¹, Khalmetova A.R.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}

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

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, BARRIKADNAYA STREET, BUILD. 1, MOSCOW 125993, RUSSIA

Objective: to evaluate the effects of the novel pharmacognosy Revocca on the clinical manifestations of osteoarthritis (OA).

Material and methods. A 3-month prospective study included 50 women aged 40–75 years (mean age 58.3±10.1 years) with a confirmed diagnosis of knee OA according to ACR criteria, Kellgren–Lawrence grade II–III, with pain on walking ≥ 40 mm on a visual analogue scale (VAS), who provided written informed consent. The median OA duration was 5 [3; 8] years.

A metabolic phenotype of OA was present in 22% of patients, an inflammatory phenotype in 10%, an osteoporotic phenotype in 12%, a mixed phenotype in 26%, while in 30% the phenotype could not be determined.

Patients took 2 capsules of the pharmacognosy Revocca once daily throughout the observation period. All patients were allowed to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) “as needed.”

Three physician visits (V) were scheduled during the study. Treatment efficacy was assessed by the dynamics of pain intensity in the target knee joint on walking (VAS), WOMAC index, KOOS scale, and EQ-5D questionnaire scores. Additional assessments included the patient’s VAS global health assessment, physician’s and patient’s assessments of treatment efficacy, and the need for NSAIDs.

Results and discussion. After 1 month of therapy, a statistically significant positive change was observed in all evaluated parameters ($p < 0.05$), except for stiffness on the WOMAC scale. However, by month 3 a substantial reduction in stiffness was recorded, while all other parameters continued to improve. By V-3, a good treatment response ($\geq 50\%$ pain reduction from baseline) was achieved in 60% of patients, and pain intensity ≤ 40 mm on VAS in the affected joint was documented in 88%. A reduced need for NSAIDs was noted: the total number of cases of dose reduction or NSAID discontinuation reached 40% by V-2 and 48% by V-3.

Conclusion. The study results indicate a rapid and pronounced clinical effect of Revocca in patients with various OA phenotypes.

Keywords: knee osteoarthritis; therapy; pharmacognosy; Revocca.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For citation: Lila AM, Taskina EA, Vukailovich EM, Kashevarova NG, Strebkova EA, Savushkina NM, Sharapova EP, Korotkova TA, Khalmetova AR, Alekseeva LI. Prospective study assessing the effects of the novel pharmacognosy Revocca (unsaponifiable compounds of avocado and soybeans in a 1:2 ratio, rosehip fruit extract, resveratrol, zinc citrate) on the clinical manifestations of osteoarthritis (VECTOR). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):72–79 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-72-79>

Остеоартрит (ОА) остается одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире, занимая лидирующие позиции среди причин как временной нетрудоспособности, так и стойкой ее утраты. Отчасти это обусловлено старением популяции, отчасти — малоподвижным образом жизни и изменением характера питания, что ведет к росту числа пациентов с ожирением и метаболическим синдромом.

За последние десятилетия взгляды на ОА эволюционировали: если раньше его рассматривали как процесс естественного старения организма и механического «износа» суставного хряща, то сегодня — как заболевание, характеризующееся системным поражением всех структур сустава и вовлечением организма в целом [1]. Многофакторный патогенез ОА включает сложную совокупность генетической предрасположенности и эпигенетических изменений, активации сигнальных путей, инициирующих каскад метаболических нарушений и воспалительных реакций в хондроцитах, синовиоцитах и клетках субхондральной кости, внешних воздействий и сопутствующих заболеваний. Все это обуславливает необходимость комплексного подхода к терапии ОА, а именно воздействия на различные патогенетические звенья заболевания, при этом важным условием является отсутствие отрицательного влияния на коморбидные состояния, которые так характерны для таких пациентов.

Недавно на отечественном рынке появился новый фармаконутрицевтик Ревокка, оказывающий многогранное позитивное воздействие на ОА за счет входящих в его состав пяти активных компонентов: неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС) 300 мг в соотношении 1:2, ресвератрол 70 мг, экстракт плодов шиповника 300 мг и цитрат цинка 12 мг, эффект каждого из которых является доказанным. Компоненты данного фармаконутрицевтика включены в клинические рекомендации терапии ОА коленных (КС) и

тазобедренных (ТБС) суставов, генерализованного ОА, а также хронической боли у пациентов пожилого и старческого возраста [2–4].

Основная составляющая фармаконутрицевтика Ревокка — НСАС. Среди важнейших эффектов этих веществ — уменьшение интенсивности боли и воспаления, а также структурно-модифицирующее действие. Эти эффекты обусловлены рядом механизмов. В частности, НСАС ингибируют интерлейкин (ИЛ) 1 и снижают продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, фактора некроза опухоли α — ФНО α). Они также подавляют высвобождение матриксных металлопротеиназ (ММП), простагландина E₂ (ПГЕ₂) [5] и коллагеназы [6]. Одновременно НСАС стимулируют выработку агрекана, коллагена II типа и синтез протеогликанов [7, 8]. Важным аспектом их действия является способность усиливать активность трансформирующего фактора роста β (TGF β), который, в свою очередь, стимулирует синтез компонентов внеклеточного матрикса и способен нивелировать негативное влияние ИЛ1 на хондроциты и синовиоциты [9, 10]. Кроме того, НСАС ингибируют образование медиаторов, участвующих в продукции активных форм кислорода (например, оксида азота). В экспериментальных работах показано, что НСАС подавляют активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B), что приводит к снижению выработки не только цитокинов, хемокинов, но и макрофагального воспалительного белка 1 β (MIP1 β) [11]. Доказано влияние НСАС и на костную ткань в виде снижения синтеза щелочной фосфатазы и остеокальцина остеобластами субхондральной кости [12].

Следующий компонент — ресвератрол, который является природным фенольным соединением, обладающим широкой биологической активностью. Включение его в состав Ревокка оправдано с учетом усиления противовоспалительного эф-

фекта, а также благоприятного влияния на коморбидные состояния.

Противовоспалительный эффект ресвератрола осуществляется путем частичного ингибирования пути NF-κB, индуцированного ИЛ1β, и снижения секреции ИЛ6 и других цитокинов. Кроме того, он уменьшает выраженность «низкоинтенсивного воспаления» при ОА, связанного с ожирением, посредством модулирования путей толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и Янус-киназы 2 (JAK2)/STAT3. Также ресвератрол уменьшает дегенерацию хрящевой ткани и апоптоз хондроцитов [13–15], ингибирует резорбцию субхондральной кости, что особенно важно на ранних стадиях ОА, предотвращает дегенерацию внеклеточного матрикса хряща, замедляет потерю протеогликанов, лубрицина и агрекана, а также развитие патологической васкуляризации [16–18]. Другой потенциальный механизм «хондропротективного» эффекта ресвератрола связан с уменьшением катаболического воздействия ИЛ1β на хондроциты за счет ингибирования экспрессии циклооксигеназы (ЦОГ) 2 [19].

Среди других биологических эффектов ресвератрола следует отметить иммуномодулирующее действие, снижение уровня глюкозы и инсулинорезистентности, протективное влияние на сердечно-сосудистую систему и снижение риска развития атеросклероза за счет улучшения липидного профиля и выраженного антиоксидантного эффекта, а также подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и агрегации тромбоцитов [20–24].

Цинк, входящий в состав Ревока, также обладает рядом незаменимых биологических свойств. Противовоспалительная активность цинка связана не только с его способностью ингибировать сигнальный путь NF-κB и, как следствие, экспрессию провоспалительных цитокинов [25], но и с модулированием противовоспалительных путей цитокинов – TGFβ, ИЛ2, ИЛ4 и ИЛ10 [26]. Важный эффект применения низких доз цинка – увеличение пролиферации культивируемых хондроцитов [27]. Также цинк содействует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в хондроциты при остеохондральных дефектах [28]. Кроме того, он обеспечивает пролиферацию и созревание Т- и В-лимфоцитов, поддерживает фагоцитарную активность нейтрофилов; является кофактором большой группы ферментов, участвующих в белковом обмене (в частности, в синтезе коллагена); входит в состав инсулина; повышает активность витамина D. Цинк обладает антиоксидантными свойствами (он содержится в ферменте супероксиддисмутазы, регулирующем перекисное окисление липидов, стабилизирует клеточные мембраны) [29–34].

Включенный в состав препарата шиповник обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя высвобождение провоспалительных цитокинов, в том числе через сигнальный путь NF-κB, ЦОГ1, ЦОГ2 и 5-липоксигеназы. Это подтверждено снижением уровня мРНК ММП1, ММП3 и ММП13, ИЛ1 и ИЛ6, что ведет к уменьшению воспаления и дегенерации хряща при ОА [35]. В макрофагах и мононуклеарных клетках периферической крови препараты на основе шиповника подавляли продукцию оксида азота и ПГЕ₂. Благодаря наличию в составе препарата витаминов С, Е и фенольных соединений он обладает антиоксидантным действием [36, 37].

В экспериментальных моделях шиповник предотвращал набор массы тела и снижал уровень глюкозы, инсулина и хо-

лестерина в крови. Методом непрямой калориметрии было установлено, что он обеспечивает более высокий уровень энергетического обмена. Эти данные позволяют предположить, что шиповник может оказывать профилактическое действие в отношении развития ожирения, являющегося одним из факторов риска прогрессирования ОА [38].

Предполагается, что синергический эффект хорошо изученных активных компонентов данного фармаконутрицевтика может способствовать выраженному уменьшению клинической симптоматики при ОА.

Цель исследования – оценка влияния нового фармаконутрицевтика Ревока на клинические проявления ОА.

Материал и методы. В проспективное исследование включено 50 женщин в возрасте 40–75 лет (средний возраст – 58,3±10,1 года), медиана длительности ОА – 5 [3; 8] лет (от 3 до 8 лет), ИМТ – 27,9 [25; 32,5] кг/м². У большинства пациентов (86%) определялась II рентгенологическая стадия ОА КС по Kellgren–Lawrence и у 14% – III стадия.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола 40–75 лет; первичный ОА КС по критериям ACR (American College of Rheumatology); рентгенологически подтвержденный ОА КС II–III стадии по Kellgren–Lawrence; боль при ходьбе в КС ≥40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); соблюдение пациентом указаний врача; наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие в анамнезе гиперчувствительности к любому из компонентов исследуемого препарата; боль при ходьбе в анализируемом суставе <40 и >90 мм по ВАШ; рентгенологическое поражение КС I или IV стадии по Kellgren–Lawrence; ИМТ ≥40 кг/м²; сопутствующий ОА ТБС и/или голеностопного суставов в тяжелой стадии, который может затруднить оценку интенсивности боли в КС или эффективности лечения; прием пероральных и парентеральных «хондропротекторов», в том числе БАД, для лечения ОА (хондроитина сульфат, глюкозамин, диацереин, НСАС, экстракт плодов шиповника, соединения цинка и др.) в течение 6 мес до скрининга; внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 мес до скрининга или пяти периодов полураспада (в зависимости от того, что было дольше); внутривенное/внутримышечное введение глюкокортикоидов в течение 3 мес или пероральный прием системных глюкокортикоидов в течение 1 мес до скрининга; вторичный ОА (инфекционный артрит, воспалительные заболевания суставов, подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, болезнь Педжета, внутрисуставные переломы, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, первичный хондроматоз и др.). Воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и др.); хирургическое лечение указанного сустава в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) и/или ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность IIа–IIб, III стадии (III–IV функциональный класс по NYHA); декомпенсированный сахарный диабет (СД) 2-го типа или СД 1-го типа; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным его участие в клиническом исследовании); язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе и/или эрозивный гастрит, выявленный менее чем за 6 мес до исследования; тяжелая

Динамика клинических показателей на фоне приема Ревокса, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Dynamics of clinical parameters during Revocsa therapy, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	B1	B2	B3	p
Боль по ВАШ, мм	51 [48; 56]	43 [30; 51]	24 [12; 33]	<0,001* <0,001**
WOMAC, мм:				
боль	196,5 [154; 222]	145 [85; 199]	81,5 [45; 163]	<0,001* <0,001**
скованность	82 [57; 97]	69,5 [32; 90]	42,5 [17; 67]	0,086* <0,001**
ФН	646 [564; 775]	529,5 [358; 720]	371 [162; 575]	<0,001* <0,001**
суммарный	924,5 [814; 1067]	775 [485; 1010]	501,5 [232; 775]	<0,001* <0,001**
KOOS, %:				
симптомы	64 [54; 75]	68 [54; 79]	75 [61; 86]	0,011* <0,001**
боль	58 [50; 69]	61 [50; 75]	75 [61; 82]	0,017* <0,001**
функция	60 [53; 71]	65 [56; 76]	74 [63; 82]	<0,001* <0,001**
спорт	30 [20; 40]	32,5 [25; 50]	40 [25; 55]	0,005* <0,001**
качество жизни	44 [31; 50]	44 [44; 56]	56 [44; 69]	0,004* <0,001**
суммарный	51,5 [43; 60]	54 [47; 65]	62 [54; 75]	<0,001* <0,001**
EQ-5D, баллы	0,59 [0,52; 0,62]	0,59 [0,47; 0,65]	0,69 [0,59; 0,73]	0,005* <0,001**
ОСЗП, мм	50 [46; 60]	60 [50; 75]	70 [60; 80]	<0,001* <0,001**

*Различия между B2 и B1. **Различия между B3 и B1.

почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек; наличие в анамнезе злокачественных новообразований, за исключением пациентов, у которых рецидив заболевания не наблюдался в течение последних 5 лет; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП (в том числе в анамнезе); злоупотребление наркотиками или алкоголем на момент скрининга или в прошлом, которое, по мнению исследователя, делает пациента непригодным для участия в исследовании; неспособность читать или писать, нежелание понять и следовать процедурам протокола исследования, а также любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые делают невозможным участие пациента в исследовании, ограничивают правомерность получения информированного согласия или могут повлиять на способность пациента участвовать в исследовании; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; беременные или кормящие женщины либо пациентки, планирующие беременность во время клинического исследования; отсутствие письменного согласия на участие пациента в исследовании.

Исследование проводилось в течение 3 мес, за это время пациентки посетили врача 3 раза: визит (B) 0 — скрининг; B1 — начало терапии (совпадает с B0); B2 — через 1 мес после начала терапии; B3 (заключительный) — через 3 мес после начала терапии. Пациентки принимали по 2 капсулы фармаконутрицевтика 1 раз в день на протяжении всего пе-

риода наблюдения. Все они «по требованию» могли использовать НПВП.

Эффективность лечения определялась по динамике интенсивности боли в целевом КС при ходьбе по ВАШ; индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) суммарного и его составляющих; шкалы KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score — шкала оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни); показателей опросника качества жизни EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions). Дополнительно учитывались оценка общего состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ и оценка эффективности лечения врачом и пациентом (значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта и ухудшение), потребность в НПВП.

У больных были представлены следующие фенотипы ОА: метаболический — у 22%, воспалительный — у 10%, остеопоротический — у 12%, смешанный — у 26%, в 30% случаев фенотип не определен. Помимо поражения КС, у 44% больных диагностирован ОА суставов кистей, у 38% — ОА ТБС, у 42% — боль в нижней части спины. Генерализованный ОА выявлен в 48% случаев.

Большинство пациенток (n=42, 84%) имели клинически значимые сопутствующие заболевания, среди которых чаще всего диагностировались патологии сердечно-сосудистой системы (АГ — у 52%, дислипидемия — у 46%), ожирение (у 54%), метаболический синдром (у 32%) и СД 2-го типа (у 12%). В преобладающем большинстве случаев выявлено ≥2 коморбидных патологии: только у 10 пациенток имелось 1 сопутствующее заболевание, у 8 их было 2, у 19 — 3, у 5 — 4.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с использованием тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Применялись методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для сравнения показателя в динамике проводился дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все больные ($n=50$) успешно завершили исследование и считались комплаентными (у них не зафиксировано каких-либо серьезных нарушений протокола исследования).

Результаты работы свидетельствуют о клиническом улучшении течения ОА на фоне приема изучаемого БАД. Значимое снижение боли в КС при ходьбе по ВАШ ($p < 0,001$) отмечено уже через 30 дней после начала приема фармаконутрицевтика (см. таблицу). Дальнейшее уменьшение боли регистрировалось на протяжении всего периода исследования (рис. 1). Идентичная картина продемонстрирована при оценке как суммарного индекса WOMAC, так и его составляющих: боль и функциональная недостаточность – ФН (см. таблицу). При этом статистически значимое уменьшение показателей скованности по WOMAC было отмечено только к 3-му месяцу наблюдения.

Успешное применение Ревокка подтверждается улучшением шкалы KOOS и всех ее составляющих; EQ-5D и ОСЗП в течение всего периода лечения (см. таблицу).

Хороший ответ на терапию (уменьшение боли на $\geq 50\%$ по сравнению с первоначальным значением) продемонстрирован у 60% больных; снижение боли в анализируемом КС ≤ 40 мм по ВАШ выявлено у 44% пациенток к В2 и у 88% к В3.

Об улучшении состояния больных на фоне приема фармаконутрицевтика также свидетельствует уменьшение потребности в приеме НПВП. В начале исследования для купирования боли различные НПВП принимали 37 (74%) пациенток: мелоксикам – 13 (26%), нимесулид – 7 (14%), цефекоксиб – 5 (10%), напроксен – 4 (8%), ибупрофен – 3 (6%), ацеклофенак – 2 (4%), теноксикам – 2 (4%) и эторикоксиб – 1 (2%). На момент В2 снижение дозы НПВП зафиксировано у 16% участниц, 24% полностью прекратили их прием. К В3 число пациенток, снизивших дозу НПВП, возросло до 18%, а отменивших их прием – до 30%. Таким образом, общее число случаев снижения дозы или отмены НПВП составило 40% к В2 и 48% к В3.

При оценке эффективности терапии через 1 мес после ее начала улучшение, по мнению пациента, отмечено в 22 (44%) случаях, по мнению врача – в 21 (42%). К концу наблюдения (В3) число участниц, указавших на положительную динамику, существенно увеличилось: 8 (16%) сообщили о значительном улучшении, 34 (68%) – об улучшении, и только у 8 (16%) состояние оставалось без изменений. Идентичные результаты получены и при оценке состояния больных врачами. Таким образом, доля женщин с положительным эффектом терапии (значительное улучшение или улучшение) увеличилась с 42–44% на момент В2 до 84% к В3 (рис. 2). Совпадение оценок больных и врачей указы-

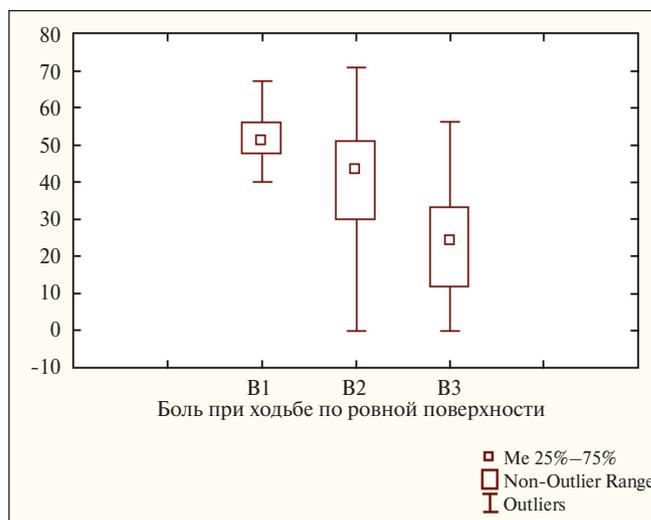


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ, мм
Fig. 1. Dynamics of pain intensity according to the VAS, mm

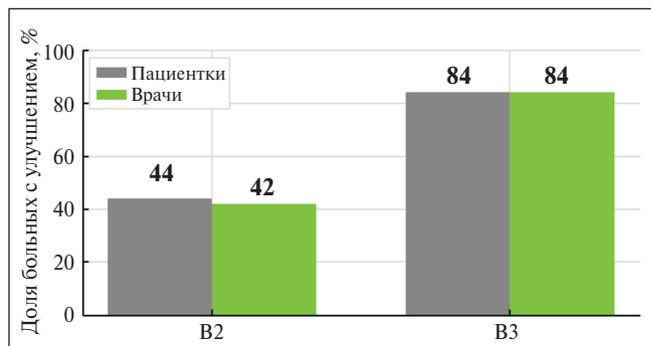


Рис. 2. Эффективность терапии по оценке пациента и врача
Fig. 2. Treatment effectiveness according to patient and physician assessment

вает на высокую согласованность восприятия эффективности лечения.

В ходе исследования зарегистрировано 1 неблагоприятное явление (НЯ) у 1 пациентки, у которой на фоне приема фармаконутрицевтика появилась кожная сыпь без зуда. Реакция была легкой, не потребовала проведения дополнительной терапии и полностью самостоятельно купировалась в течение недели после завершения исследования. Отрицательного влияния на течение коморбидной патологии на протяжении исследования отмечено не было.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о быстром и выраженном клиническом эффекте при использовании Ревокка у больных с различными фенотипами ОА: хороший ответ на терапию (снижение боли на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным значением) отмечен в 60% случаев, а в 88% боль в анализируемом КС составила ≤ 40 мм по ВАШ. Эффект терапии был оценен как положительный в 84% наблюдений как пациентками, так и врачами. Важным результатом стало снижение дозы или полная отмена НПВП у 48% больных к моменту завершения исследования.

Обсуждение. Большинство работ, в которых изучалась эффективность НСАС при ОА, продемонстрировали хоро-

ший симптоматический эффект препарата. Так, по данным E. Maheu и соавт. [39], применение НСАС привело к значимому уменьшению интенсивности боли по ВАШ, а также к заметному улучшению индекса Лекена при поражении КС и ТБС, эффект сохранялся на протяжении 6 мес. Схожие результаты приводятся в метаанализе, включавшем четыре рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования: выявлено значимое уменьшение боли и улучшение индекса Лекена у пациентов с ОА КС и ТБС, принимавших НСАС, при этом эффект отмечался с первых месяцев терапии [40]. Благодаря хорошему симптоматическому действию прием НСАС позволил снизить потребность в НПВП у большинства больных, различия с группой плацебо были статистически значимыми [41].

В отечественном открытом исследовании сравнительной эффективности НСАС и НПВП у 92 пациентов с ОА КС и ТБС получены доказательства более выраженного симптоматического эффекта НСАС (по сравнению с НПВП) после 3 мес терапии. Различия были выявлены в интенсивности боли и сохранялись до 6 мес [42].

Помимо симптоматического действия, в ряде исследований изучался структурно-модифицирующий эффект НСАС. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), в котором участвовали 399 пациентов с ОА ТБС, было установлено, что применение НСАС в течение 3 лет приводило к замедлению рентгенологического прогрессирования заболевания. Пациентов с признаками рентгенологического прогрессирования (сужение ширины суставной щели) было значимо меньше в группе НСАС (40,4%), чем в группе плацебо (50,3%) [43]. В то же время в более раннем исследовании M. Lequesne и соавт. [44], включавшем 163 пациента с ОА ТБС, скорость рентгенологического прогрессирования в группе НСАС не отличалась от таковой в группе плацебо. Тем не менее при проведении *post hoc* анализа НСАС значимо замедляли скорость прогрессирования ОА (по сравнению с плацебо) в подгруппе с выраженным сужением ширины суставной щели (≤ 2 мм). Уменьшение ширины суставной щели за год составило 0,24 мм в группе НСАС и 0,47 мм в группе плацебо.

Многочисленные доказательства эффективности ресвератрола при ОА получены как в работах *in vitro*, так и в клинических исследованиях. В недавнем обзоре доклинических и клинических исследований приведены данные о позитивном действии ресвератрола при ОА КС и подробно описаны молекулярные механизмы его эффекта. В целом подтверждена его противовоспалительная активность, способность препятствовать апоптозу хондроцитов и стимулировать клеточную аутофагию, что обеспечивает возможность поддержания гомеостаза хрящевой ткани [21]. Появляется все больше доказательств того, что ресвератрол обладает многими позитивными плейотропными свойствами. В частности, исследования *in vivo* показали, что длительная терапия ресвератролом снижает гипергликемию, улучшает липидный профиль, ослабляет диабетическую кардиомиопатию и защищает β -клетки поджелудочной железы. По данным метаанализа, проведенного X. Zhu и соавт. [45], ресвератрол значимо улучшал показатели глюкозы в плазме крови натощак и инсулина. Также препарат снижал оценку индекса инсулинорезистентности и систолическое и диастолическое артериальное давление у пациентов с СД 2-го типа [45, 46].

Цинк считается одним из наиболее важных микроэлементов в организме человека. Показано, что его дефицит значительно замедляет пролиферацию хондроцитов [27, 47]. В недавнем исследовании, в котором сравнивалось содержание микроэлементов в сыворотке крови более чем у 300 женщин, обнаружено, что у больных ОА уровень цинка был примерно на 7–9 % ниже, чем у здоровых участниц [48]. *In vitro* добавление цинка приводило к повышению скорости пролиферации. На основании многочисленных исследований определены его терапевтические дозы при ОА. Так, T.C. Huang и соавт. [49] отмечают, что для предотвращения прогрессирования ОА достаточно принимать цинк в дозе 1,6 мг/кг/сут, в то время как доза 8,0 мг/кг/сут не дает никаких преимуществ.

Однако избыток цинка способен повреждать суставной хрящ. В большинстве случаев при ОА наблюдается повышенный уровень ионов цинка. Считается, что это обусловлено дисбалансом его внутри- и внеклеточной концентрации, которая регулируется семейством белков-переносчиков ZIP. В хондроцитах человека при ОА отмечается повышение внутриклеточного уровня цинка и экспрессии ZIP8, что приводит к увеличению продукции множества провоспалительных ферментов (особенно семейства цинк-зависимых MMP), усиливающих деградацию хряща [31, 34, 50]. Важность регуляции этих процессов подтверждается в работе W.S. Choi и J.S. Chun [51]. В хондроцитах мышцей с индуцированным ОА ингибирование активности MMP13 путем воздействия на регуляцию ZIP8 с помощью miR-488 (микроРНК, обнаруженной в хондроцитах) восстанавливало дифференцировку хондроцитов.

Помимо влияния на воспаление, изменения в гомеостазе цинка, регулируемом транспортерами ZIP, могут вызывать ряд физиологических нарушений и способствовать возникновению и прогрессированию различных заболеваний (онкологических, неврологических и сердечно-сосудистых) [30, 34].

Получены данные об эффективности препаратов цинка при ОА. В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ОА КС или ТБС продемонстрировано значительное улучшение показателей индекса WOMAC, а также снижение потребности в НПВП [52].

В последние годы сохраняется интерес к биологическим эффектам шиповника, в том числе возможности его использования при ОА. В 2019 г. опубликован систематический обзор РКИ, посвященных эффектам шиповника у пациентов с ОА. По данным обзора, прием шиповника способствовал уменьшению симптомов ОА, в частности боли по WOMAC, а также снижению общей оценки тяжести заболевания [37].

Эффективность порошка из плодов шиповника при ОА в отношении снижения интенсивности боли по сравнению с плацебо подтверждена результатами метаанализа трех исследований с участием 287 пациентов. Однако все эти исследования были краткосрочными (3–4 мес) [53]. По данным Кокрейновского обзора, включившего результаты 15 РКИ, в которых эффективность шиповника изучалась у большой когорты пациентов с ОА ($n=1504$), получены доказательства его симптоматического действия — уменьшение интенсивности боли и скованности.

В ряде исследований также установлено, что шиповник регулирует уровень липидов в крови и препятствует развитию ожирения, оказывая косвенное положительное влияние на течение ОА [54].

Результаты нашего исследования согласуются с приведенными выше данными. Мы также подтвердили значимый симптоматический эффект фармаконутрицевтика Ревокка у пациентов с ОА КС, развившийся в короткие сроки после начала терапии (1 мес). Небольшая длительность исследования не позволяет оценить структурно-модифицирующий эффект препарата. В то же время это первое клиническое испытание, в котором изученные ранее по отдельности компоненты объединены в одном препарате. В данном фармаконутрицевтике использованы те же дозы цинка и ресвератрола, эффективность и безопасность которых были исследованы в предыдущих работах. Положительные ре-

зультаты терапии независимо от фенотипа ОА и коморбидных заболеваний позволяют предположить, что комбинация соединений, входящих в состав Ревокка, оказывает синергическое действие на выраженность симптомов ОА и воспаления (о чем, в частности, свидетельствует снижение потребности в приеме НПВП). Компоненты данного фармаконутрицевтика (помимо НСАС) могут стать дополнительным терапевтическим средством для лечения ОА. А отсутствие отрицательного влияния на коморбидную патологию и значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами позволяет применять его при различных локализациях и фенотипах ОА.

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

- Herrero-Beaumont G, Castro-Dominguez F, Migliore A, et al. Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition. *Aging Clin Exp Res*. 2024 Feb 20;36(1):45. doi: 10.1007/s40520-024-02714-w.
- https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/894/original/Клинические_рекомендации_Хроническая_боль.pdf
- https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/868_1
- https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/870_1
- Henrotin YE, Labasse AH, Jaspard JM, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E₂ production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol*. 1998;17(1):31-9. doi: 10.1007/BF01450955.
- Gabay O, Gosset M, Levy A, et al. Stress-induced signaling pathways in hyalin chondrocytes: inhibition by Avocado-Soybean Unsaponifiables (ASU). *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Mar;16(3):373-84. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.016.
- Harmand MF. Etude de l'action des insaponifiables d'avocat et de soja sur les cultures de chondrocytes articulaires. *Gaz Med Fr*. 1985;92(29):1-3.
- Mauviel A., Daireaux M., Hartman DJ, et al. Effets des insaponifiables d'avocat/soja (PIAS) sur la production de collagène par des cultures de synoviocytes, chondrocytes articulaires et fibroblastes dermiques. *Rev Rhum*. 1989;56:207-213.
- Boumediene K., Felisaz N, Bogdanowicz P, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 1999 Jan;42(1):148-56. doi: 10.1002/1529-0131(199901)42:1<148::AID-ANR18>3.0.CO;2-U.
- Lequesne M, Maheu E, Cadet C, et al. Структурный эффект неомыляемых соединений авокадо/сои на уменьшение сужения суставной щели у пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава. *Сибирский медицинский журнал*. 2007; (7):78-83.
- Lequesne M, Maheu E, Cadet C, et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on the reduction of joint space narrowing in patients with hip osteoarthritis. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2007;(7):78-83. (In Russ.).
- Salehi B, Rescigno A, Dettori T, et al. Avocado-Soybean Unsaponifiables: A Panoply of Potentialities to Be Exploited. *Biomolecules*. 2020 Jan 13;10(1):130. doi: 10.3390/biom10010130.
- Henrotin Y, Deberg M, Crielaard JM, et al. Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1668-78.
- Limagne E, Lanzon A, Delmas D, et al. Resveratrol Interferes with IL1-β-Induced Pro-Inflammatory Paracrine Interaction between Primary Chondrocytes and Macrophages. *Nutrients*. 2016 May 11;8(5):280. doi: 10.3390/nu8050280.
- Yi H, Zhang W, Cui ZM, et al. Resveratrol alleviates the interleukin-1β-induced chondrocytes injury through the NF-κB signaling pathway. *J Orthop Surg Res*. 2020 Sep 18; 15(1):424. doi: 10.1186/s13018-020-01944-8.
- Csaki C, Mobasheri A, Shakibaei M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1β-induced NF-κB-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R165. doi: 10.1186/ar2850.
- Xiong G, Yang Y, Guo M. Effect of resveratrol on abnormal bone remodeling and angiogenesis of subchondral bone in osteoarthritis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2021 Apr 15;14(4):417-425.
- Mehta S, Young CC, Warren MR, et al. Resveratrol and curcumin attenuate ex vivo sugar-induced cartilage glycation, stiffening, senescence, and degeneration. *Cartilage*. 2021 Dec;13(2_suppl):1214S-1228S. doi: 10.1177/1947603520988768.
- Liu S, Yang H, Hu B, et al. Sirt1 regulates apoptosis and extracellular matrix degradation in resveratrol-treated osteoarthritis chondrocytes via the Wnt/β-catenin signaling pathways. *Exp Ther Med*. 2017 Nov;14(5):5057-5062. doi: 10.3892/etm.2017.5165.
- Dave M, Attur M, Palmer G, et al. The antioxidant resveratrol protects against chondrocyte apoptosis via effects on mitochondrial polarization and ATP production. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2786-97. doi: 10.1002/art.23799.
- Springer M, Mocco S. Resveratrol and its human metabolites-effects on metabolic health and obesity. *Nutrients*. 2019 Jan 11; 11(1):143. doi: 10.3390/nu11010143.
- Yang S, Sun M, Zhang X. Protective effect of resveratrol on knee osteoarthritis and its molecular mechanisms: a recent review in preclinical and clinical trials. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 25;13:921003. doi: 10.3389/fphar.2022.921003.
- Meng X, Zhou J, Zhao CN, et al. Health benefits and molecular mechanisms of resveratrol: a narrative review. *Foods*. 2020;9(3):340. doi: 10.3390/foods9030340.
- Raj P, Thandapilly SJ, Wigle J, et al. A comprehensive analysis of the efficacy of resveratrol in atherosclerotic cardiovascular disease, myocardial infarction and heart failure. *Molecules*. 2021 Oct 31;26(21):6600. doi: 10.3390/molecules26216600.
- Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 27;20(7):1523. doi: 10.3390/ijms20071523.
- Kwon JY, Lee SH, Jhun J, et al. The combination of probiotic complex, rosavin, and zinc improves pain and cartilage destruction in an osteoarthritis rat model. *J Med Food*. 2018 Apr;21(4):364-371. doi: 10.1089/jmf.2017.4034.
- Sheikh AA, Aggarwal A, Aarif O. Effect of *in vitro* zinc supplementation on HSPs expression and Interleukin 10 production in heat treated peripheral blood mononuclear cells of transition Sahiwal and Karan Fries cows. *J Therm Biol*. 2016 Feb;56:68-76. doi: 10.1016/j.jtherbio.2016.01.002.
- Rodriguez JP, Rosselot G. Effects of zinc on cell proliferation and proteoglycan characteristics of epiphyseal chondrocytes. *J Cell Biochem*. 2001;82(3):501-11. doi: 10.1002/jcb.1178.
- Khader A, Arinze TL. Biodegradable zinc oxide composite scaffolds promote osteochondral differentiation of mesenchymal stem cells. *Biotechnol Bioeng*. 2020 Jan;117(1):194-209. doi: 10.1002/bit.27173.
- Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*. 2017 Feb;25(1):11-24. doi: 10.1007/s10787-017-0309-4.
- Трисветова Е.Л. Роль цинка в жизнедеятельности человека. *Медицинские новости*. 2021;(9):37-42.
- Trisvetova EL. The role of zinc in human vital activity. *Meditsinskii novosti*. 2021;(9):37-42. (In Russ.).
- Frangos T, Maret W. Zinc and cadmium

- in the aetiology and pathogenesis of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2020 Dec 26;13(1):53. doi: 10.3390/nu13010053.
32. Mariani E, Mangialasche F, Feliziani FT, et al. Effects of zinc supplementation on antioxidant enzyme activities in healthy old subjects. *Exp Gerontol*. 2008 May;43(5):445-51. doi: 10.1016/j.exger.2007.10.012.
33. Hatakeyama D, Kozawa O, Otsuka T, et al. Zinc suppresses IL-6 synthesis by prostaglandin F2alpha in osteoblasts: inhibition of phospholipase C and phospholipase D. *J Cell Biochem*. 2002;85(3):621-8. doi: 10.1002/jcb.10166.
34. Liu H, Li L, Lu R. ZIP transporters-regulated Zn²⁺ homeostasis: a novel determinant of human diseases. *J Cell Physiol*. 2024 May;239(5):e31223. doi: 10.1002/jcp.31223.
35. Schwager J, Hoeller U, Wolfram S, et al. Rose hip and its constituent galactolipids confer cartilage protection by modulating cytokine, and chemokine expression. *BMC Complement Altern Med*. 2011 Nov 3:11:105. doi: 10.1186/1472-6882-11-105.
36. Cheng BCY, Fu XQ, Guo H, et al. The genus Rosa and arthritis: overview on pharmacological perspectives. *Pharmacol Res*. 2016 Dec;114:219-234. doi: 10.1016/j.phrs.2016.10.029.
37. Gruenwald J, Uebelhack R, More MI. Rosa canina – rose hip pharmacological ingredients and molecular mechanics counteracting osteoarthritis – a systematic review. *Phytomedicine*. 2016 Dec 15;23(14):1699-1705. doi: 10.1016/j.phymed.2016.10.013.
38. Cavallera M, Axling U, Berger K, et al. Rose hip supplementation increases energy expenditure and induces browning of white adipose tissue. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 Dec 6;13:91. doi: 10.1186/s12986-016-0151-5.
39. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan;41(1):81-91. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<81::AID-ART11>3.0.CO;2-9.
40. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Apr;16(4):399-408. doi: 10.1016/j.joca.2007.10.003.
41. Blotman F, Maheu E, Wulwik A, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997 Dec;64(12):825-34.
42. Бадюкин ВВ. Пиаскледин – хондропротективный препарат с антицитокиновой активностью. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):147-152.
43. Badokin VV. Piaskledin – a chondroprotective drug with anticytokine activity. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):147-152. (In Russ.).
44. Maheu E, Cadet C, Marty M, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):376-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202485.
45. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;47(1):50-8. doi: 10.1002/art.1.10239.
46. Zhu X, Wu C, Qiu S, et al. Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*. 2017 Sep 22;14:60. doi: 10.1186/s12986-017-0217-z.
47. Tsai HY, Ho CT, Chen YK. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene. *J Food Drug Anal*. 2017 Jan;25(1):134-147. doi: 10.1016/j.jfda.2016.07.004.
48. Wang X, Leach RM, Fosmire GJ, et al. Short-term zinc deficiency inhibits chondrocyte proliferation and induces cell apoptosis in the epiphyseal growth plate of young chickens. *J Nutr*. 2002 Apr;132(4):665-73. doi: 10.1093/jn/132.4.665.
49. Skalny AV, Menshikova IV, Korobeinikova TV, et al. Circulating levels of essential trace elements and minerals in female patients with knee osteoarthritis or combined knee and hip osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res*. 2025 Jun 9. doi: 10.1007/s12011-025-04696-w. Online ahead of print.
50. Huang TC, Chang WT, Hu YC, et al. Zinc protects articular chondrocytes through changes in Nrf2-mediated antioxidants, cytokines and matrix metalloproteinases. *Nutrients*. 2018 Apr 11;10(4):471. doi: 10.3390/nu10040471.
51. Ciaffaglione V, Rizzarelli E. Carnosine, zinc and copper: a menage a trois in bone and cartilage protection. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 11;24(22):16209. doi: 10.3390/ijms242216209.
52. Choi WS, Chun JS. Upregulation of lipocalin-2 (LCN2) in osteoarthritic cartilage is not necessary for cartilage destruction in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Mar;25(3):401-405. doi: 10.1016/j.joca.2016.07.009.
53. Jacquet A, Girodet PO, Pariente A, et al. Phytalgic® a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R192. doi: 10.1186/ar2891.
54. Christensen R, Bartels EM. Does the hip powder of Rosa canina (rosehip) reduce pain in osteoarthritis patients? *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Sep;16(9):965-72. doi: 10.1016/j.joca.2008.03.001.
55. Ayati Z, Amiri MS, Ramezani M, et al. Phytochemistry, traditional uses and pharmacological profile of rose hip: a review. *Curr Pharm Des*. 2018;24(35):4101-4124. doi: 10.2174/1381612824666181010151849.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.09.2025/19.11.2025/23.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№ государственного задания 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.

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

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

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

Вукайлович Е.М. <https://orcid.org/0000-0001-9092-9398>

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

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

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

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

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

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

Феномен внутрисуставных «рисовых телец» у пациентки с ревматоидным артритом: описание клинического случая

Аронова Е.С., Старкова А.С., Семенова Л.А., Белов Б.С.

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

Структуры, напоминающие «рисовые телца» (РТ), могут быть обнаружены у пациентов с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой, псориатическим артритом и туберкулезным тендовагинитом. Полость суставов является типичным местом локализации РТ. Хотя наличие РТ может создавать диагностические сложности у пациентов с ревматическими заболеваниями, в литературе они упоминаются редко. Предполагаются разные этиологические причины этой патологии. Основной неинвазивной методикой выявления РТ является магнитно-резонансная томография. Для верификации изменений применяется морфологическое исследование.

В статье представлен клинический случай обнаружения РТ в полости левого плечевого сустава у пожилой женщины с длительным анамнезом РА и сопутствующими заболеваниями, описаны диагностические методы и тактика лечения.

Ключевые слова: рисовые телца; ревматоидный артрит; синовит; магнитно-резонансная томография; генно-инженерные биологические препараты; артроскопия.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpozd@mail.ru

Для цитирования: Аронова ЕС, Старкова АС, Семенова ЛА, Белов БС. Феномен внутрисуставных «рисовых телец» у пациентки с ревматоидным артритом: описание клинического случая. Современная ревматология. 2025;19(6):80–84. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-80-84>

The phenomenon of intra-articular “rice bodies” in a patient with rheumatoid arthritis: a case report

Aronova E.S., Starkova A.S., Semenova L.A., Belov B.S.

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

Structures resembling “rice bodies” (RB) may be found in patients with rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, and tuberculous tenosynovitis. The joint cavity is a typical site of RB localization. Although the presence of RB may create diagnostic difficulties in patients with rheumatic diseases, they are rarely mentioned in the literature. Various etiological causes of this disorder have been proposed. Magnetic resonance imaging is the main non-invasive method for detecting RB. Pathology examination is used to verify the changes. The article presents a clinical case of RB detection in the cavity of the left shoulder joint in an elderly woman with a long history of RA and comorbidities, and describes the diagnostic methods and treatment approach.

Keywords: rice bodies; rheumatoid arthritis; synovitis; magnetic resonance imaging; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; arthroscopy.

Contact: Evgeniya Sergeevna Aronova; eugpozd@mail.ru

For citation: Aronova ES, Starkova AS, Semenova LA, Belov BS. The phenomenon of intra-articular “rice bodies” in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(6):80–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-80-84>

«Рисовые телца» (РТ) — мелкие структуры, визуально напоминающие скопление рисовых зерен и локализованные в суставах, впервые описаны в 1895 г. Н. Reise у пациента с туберкулезом [1, 2]. В дальнейшем было установлено, что РТ могут быть обнаружены у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [3, 4], системной красной волчанкой, псориатическим артритом и туберкулезным тендовагинитом. Типичными местами их локализации являются полость суставов [5], околосуставные бursы [6], реже — синовиальная

оболочка сухожилий [7–9] и плевральная полость [5]. По данным литературы, у 72% пациентов с РА РТ были выявлены при проведении лаважа суставов, и в 50% случаев они имеются при туберкулезном тендовагините. Описано несколько случаев выявления РТ, ассоциированных с идиопатическим тендовагинитом [2, 9]. Наличие РТ может создавать диагностические сложности у пациентов с ревматическими заболеваниями, тем не менее в литературе они упоминаются редко.



Рис. 1. МРТ левого плечевого сустава, STIR T2-взвешенные изображения (ВИ): а — исследование от 25.01.2022. В полости сустава визуализируется значительное количество осумкованной неомогенной жидкости с примесями жира и фибрина; б — исследование от 10.10.2024. Отмечается тотальное заполнение полости сустава хондромными телами; в — исследование от 03.12.2024 г. Уменьшение количества свободной жидкости и неоднородного содержимого в полости сустава

Fig. 1. MRI of the left shoulder joint, STIR T2-weighted images:

а — examination from 25.01.2022. A significant amount of encapsulated heterogeneous fluid with admixtures of fat and fibrin is visualized in the joint cavity; б — examination from 10.10.2024. Total filling of the joint cavity with chondromatous bodies is noted; в — examination from 03.12.2024. Decrease in the amount of free fluid and heterogeneous content in the joint cavity

Представляем клинический случай обнаружения РТ в полости левого плечевого сустава у пожилой женщины с длительным анамнезом РА и сопутствующими заболеваниями.

Клиническое наблюдение

Пациентка Р., 72 лет, была госпитализирована в дневной стационар ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 09.10.2024 с диагнозом: М05.8 Ревматоидный артрит, ревматоидный фактор (РФ) +, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) +, поздняя клиническая стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия IV), активность высокая (DAS28 5,5), функциональный класс 3. Сопутствующие заболевания: остеопороз, осложненный низкоэнергетическим переломом. Злокачественное новообразование верхневнутреннего квадранта молочной железы. Рак левой молочной железы рТ2НОМ0, стадия 2А, люминальный тип А. Состояние после радикальной мастэктомии от 2013 г. с последующей адьювантной гормональной терапией (тамоксифен до 2021 г.), клиническая группа 3. Лимфаденопатия. Гипертоническая болезнь 2-й степени. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Целевой уровень артериального давления <140/90 мм рт. ст. Митральная недостаточность 2-й степени. Трикуспидальная недостаточность 2-й степени. Нарушения ритма сердца: желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия.

Диагноз РА установлен в 2011 г., среди клинических проявлений доминировали артрит суставов кистей, генерализованные артралгии. Пациентка принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), метотрексат (МТ) в сочетании с фолевой кислотой 5 мг/нед. МТ переносила неудовлетворительно, в связи с чем доза препарата была непостоянной с короткими эпизодами повышения до 20 мг/нед при выраженных обострениях артрита и снижения до 12,5 мг/нед при улучшении. В 2022 г. МТ отменен, назначен лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг/сут с неполным клиническим и лабораторным эффектом, сохранялась активность РА. Тогда же отметила появление боли, ограничения движений в обоих плечевых суставах, больше слева.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) левого плечевого сустава от 25.01.2022: в полости сустава визуализируется значительное количество осумкованной неомогенной жидкости с примесями жира и фибрина, определяются признаки хронического эрозивного артрита плечевого и ключично-акромиального суставов (рис. 1, а). Пациентка проконсультирована травматологом-ортопедом, рекомендовано консервативное лечение, усиление противоревматической терапии.

В марте 2023 г. при плановом осмотре была выявлена лимфаденопатия подмышечных и паховых лимфатических узлов, в связи с чем терапия ЛЕФ была прекращена. Пациентка консультирована онкологом, проводился диагностический поиск рецидива онкологического заболевания, метастазирования в лимфатические узлы. По данным тонкоигльной биопсии лимфатического узла от 06.04.2023, изменения расценены в

рамках реактивной лимфоидной гиперплазии. В декабре 2023 г. в связи с высокой активностью РА возобновлена терапия МТ в дозе 15 мг/нед.

В анализах крови от 15.01.2024: СОЭ по Вестергрену — 31 мм/ч, СРБ — 23,84 мг/л (норма — 0–5 мг/л).

Летом 2024 г. пациентка отметила выраженное ухудшение в виде появления боли, припухлости и ограничения движений в мелких суставах кистей, невозможность сжать кисти в кулак. Тогда же впервые обратила внимание на значительную деформацию и увеличение в объеме левого плечевого сустава. В анализах крови от 01.07.2024: СОЭ по Вестергрену — 20 мм/ч, Д-димер — 4433 нг/мл, СРБ — 107,39 мг/л.

17.07.2024 МТ отменен, начата терапия ЛЕФ 20 мг/сут. В связи с интенсивными болями пациентка самостоятельно ввела дексаметазон 8 мг N3 внутривенно с непродолжительным улучшением.

При поступлении ведущим клиническим проявлением была деформация левого плечевого сустава, выраженная функциональная недостаточность с болевым ограничением движений в нем. При обследовании в стационаре выявлены повышение СОЭ до 88 мм/ч, уровня СРБ до 166 мг/л, ферритина до 208,1 мкг/л, гипохромная анемия (гемоглобин — 109 г/л), тромбоцитоз — $578 \cdot 10^9$ /л как проявления системной воспалительной реакции, а также увеличение концентрации РФ до 89,9 МЕ/мл, АЦЦП до 318,9 Ед/мл, лейкоцитоз — $12,4 \cdot 10^9$ /л с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов — $8,41 \cdot 10^9$ /л.

МРТ левого плечевого сустава от 10.10.2024: по сравнению с исследованием 2022 г. отмечалась разнонаправленная динамика в виде частичного рассасывания очагов остеита, а также тотального выполнения полости сустава хондромными телами, оказывающими выраженный масс-эффект на прилежащие сухожилия вращательной манжеты плеча (см. рис. 1, б).

Учитывая тяжесть коморбидной патологии и медицинский анамнез, в ходе диагностического поиска рассматривались другие этиологические причины патологических изменений в левом плечевом суставе. Пациентка была повторно осмотрена онкологом, получено заключение об отсутствии признаков он-

кологического заболевания и противопоказаний к назначению любых препаратов для лечения РА. Поскольку в период госпитализации были выявлены нейтрофильный лейкоцитоз, значительное повышение уровня СРБ и сохранялась лимфаденопатия, проводилась дифференциальная диагностика с инфекционным поражением сустава с возможной генерализацией. При осмотре плечевого сустава локальная гиперемия и гипертермия отсутствовали, по данным МРТ и рентгенографии деструктивные изменения не выявлены, прокальцитонинный тест и Диаскинтест отрицательные. Таким образом, убедительных данных, указывающих на туберкулез и иной инфекционный процесс, не получено, повышение числа лейкоцитов расценено как проявление активности РА. Пациентка консультирована хирургом-травматологом по поводу внутрисуставных хондромных тел, рекомендовано хирургическое лечение после снижения клинко-лабораторной активности РА.

Выбор терапевтической тактики осложнялся серьезными коморбидными, в том числе кардиологическими, заболеваниями. Врачебный консилиум принял решение о присоединении к схеме лечения препарата из группы ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6 сарилумаба 200 мг №2, подкожно, по стандартной схеме с целью подготовки к хирургическому лечению. После первого введения препарата отмечалось быстрое снижение лабораторных маркеров активности заболевания (СОЭ с 88 до 15 мм/ч, СРБ с 166 до 2,7 мг/л), уменьшение в объеме левого плечевого сустава и боли.

12.11.2024 выполнена артроскопическая хондропластика левого плечевого сустава. Во время операции в полости сустава обнаружено множество фрагментов ткани мягкоэластической консистенции, округлой и овальной формы, диаметром от 0,5 до 1,5 см, белесовато-желтого цвета. Большинство фрагментов были расположены раздельно, другие образовывали конгломераты (рис. 2).

Микроскопически фрагменты были представлены хорошо контурированными массами фибрина разной степени зрелости, в основном плотного характера (окрашивание по Маллори), с расположенными в них отдельными клеточными элементами. По периферии масс фибрина наблюдались клеточные структуры в состоянии распада и кариорексиса. На отдельных участках клетки располагались в несколько рядов и имели сходство с покровными синовиоцитами I порядка синовиальной оболочки (рис. 3). Заключение морфологического исследования: РТ.

В связи с перерывом в терапии в течение 4 нед после операции у пациентки отмечалось постепенное нарастание уровня СРБ до 51 мг/л вследствие усиления активности РА, возобновилась боль в суставах кистей, выявлено некоторое увеличение в объеме левого плечевого сустава. Пациентка госпитализирована повторно в декабре 2024 г. для возобновления терапии препаратами группы ингибиторов ИЛ6.

Была проведена повторная МРТ (03.12.2024): при сравнении с МРТ от 10.10.2024 отмечались уменьшение количества свободной жидкости, а также выраженное уменьшение количества неоднородного содержимого в полости левого плечевого сустава; появление участков отека в структуре волокон мышц вращательной манжеты; усиление интенсивности участков остейта в структуре головки левой плечевой кости (см. рис. 1, в).

Начата терапия левалимабом по стандартной схеме. После выписки из стационара терапия была продолжена с удовлетворительной эффективностью и переносимостью. При обследовании в январе 2025 г. отмечались улучшение функции

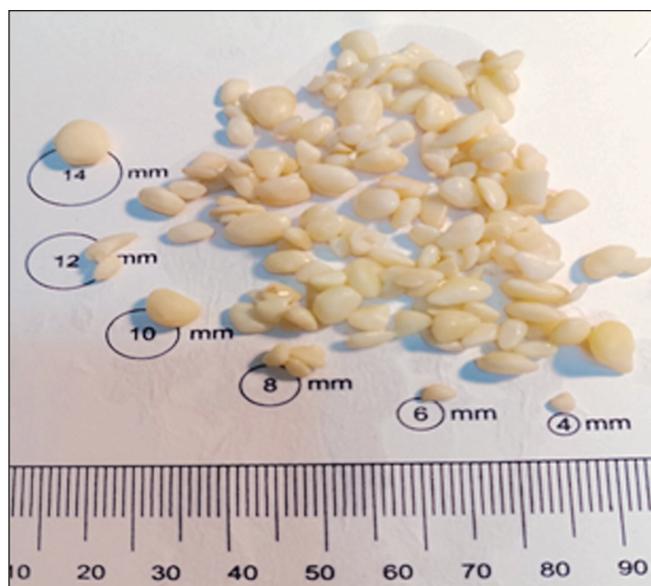


Рис. 2. Макроскопический препарат. Округлые и овальные фрагменты ткани мягкоэластической консистенции
Fig. 2. Macroscopic specimen. Rounded and oval fragments of soft-elastic tissue

левого плечевого сустава, восстановление объема движений в нем, достигнута низкая активность РА (СРБ <2 мг/л).

Обсуждение. РТ представляют собой неспецифическую реакцию на хроническое воспаление синовиальной оболочки сустава. Эти изменения нередко встречаются при РА и могут быть первыми его проявлениями [10, 11]. РТ могут развиваться независимо от тяжести течения РА и проводимой медикаментозной терапии [12].

Патогенез РТ требует дальнейшего изучения [8]. В настоящий момент в качестве основного механизма рассматривается неспецифическая реакция синовиальной оболочки на длительный воспалительный процесс, однако существуют гипотезы несинавиального происхождения РА [2, 13]. При идиопатическом тендовагините образовании РТ ассоциируется с синовиальными микроинфарктами. По другим данным, РТ возникают в синовиальной жидкости вследствие агрегации фибрина, вне связи с синовиальным компонентом [14]. При патоморфологическом исследовании образцов выявляются плотный воспалительный инфильтрат, содержащий Т-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, с явлениями пролиферативного синовита с гиперплазией и гипертрофией синовиальных клеток, а также лимфоплазмоцитарный инфильтрат [14, 15]. Редко, в зависимости от местоположения, РТ могут содержать капилляры или хрящ [16]. Теносиновит с большим количеством РТ встречается нечасто и считается признаком туберкулезной или нетуберкулезной микобактериальной инфекции [2, 9, 14, 15, 17].

Другими причинами РТ могут быть ревматические заболевания, травмы и грибковые инфекции [18–21]. Предполагается, что РТ при туберкулезной инфекции имеют большие размеры, чем при ревматических заболеваниях. В нашем случае при морфологическом исследовании были выявлены массы фибрина с расположенными в них отдельными клеточными элементами. Примечательно, что на некоторых участках клетки располагались в несколько рядов и имели

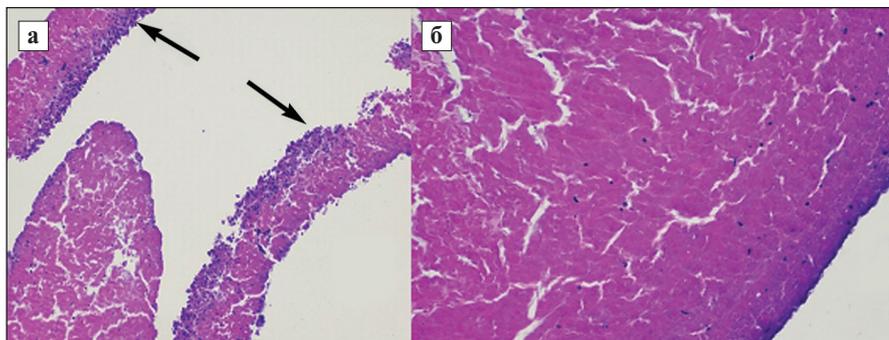


Рис. 3. Гистологические препараты. Массы фибрина. Скопление клеточных структур по периферии (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином.

Ув. 100 (а); ув. 200 (б)

Fig. 3. Histological specimens. Masses of fibrin. Accumulation of cellular structures at the periphery (arrows). Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$ (a); $\times 200$ (b)

сходство с покровными синовиоцитами I порядка синовиальной оболочки. На основании этих данных можно предположить синовиальное происхождение РТ у нашей пациентки в результате хронического воспалительного процесса в левом плечевом суставе.

Е. Verg и соавт. [22] выдвинули предположение, что образование РТ *de novo* не ассоциировано с патологическими изменениями в синовиальной оболочке, а прогрессирующий рост элементов происходит в результате поствоспалительной агрегации фибрина. Н.С. Cheung и соавт. [23] полагают, что возникающие в результате хронической воспалительной реакции синовиальные микроинфаркты приводят к отторжению синовиальных клеток и последующей инкапсуляции их фибрином в синовиальной жидкости. Наличие клеточных элементов в центре скопления коллагеновых волокон в РТ, обнаруженных в описанном наблюдении, позволяет предполагать их синовиальное происхождение.

При обследовании больных в дифференциально-диагностический поиск целесообразно включать пигментный виллонодулярный синовит, синовиальный хондроматоз, туберкулезный и нетуберкулезный теносиновит и саркоидоз [24, 25]. Особенностью данного случая было наличие в анамнезе коморбидных состояний, вследствие чего потребовалось при стандартном диагностическом поиске рассматривать рецидив онкологического заболевания и неспецифический инфекционный процесс.

Основным инструментальным методом диагностики РТ является МРТ. При МРТ РТ визуализируются как множественные образования, изо- или гипоинтенсивные на T1-ВИ и минимально гиперинтенсивные на T2-ВИ [26], тогда как при пигментном виллонодулярном синовите наличие ионов железа и гемосидерина в синовиальной оболочке

определяется в виде гипоинтенсивных сигналов на T1- и T2-ВИ [24]. При синовиальном хондроматозе на T1-ВИ видны изо- или гиперинтенсивные округлые образования, имеющие на T2-ВИ гипоинтенсивный сигнал на фоне гиперинтенсивной жидкости [8, 9]. Кроме того, синовиальный хондроматоз чаще является моноартикулярным. При туберкулезном тендовагините образования вокруг сухожилий характеризуются промежуточной интенсивностью на T1-ВИ и высокой — на T2-ВИ [27]. Единичные работы посвящены РТ при саркоидозе. В этом случае при МРТ визуализируются округлые образования высокой интенсивности на T2-ВИ [25].

Результат МРТ у нашей пациентки был интерпретирован как наличие хондромных тел в связи с односторонним поражением и типичными лучевыми характеристиками, однако морфологическое исследование установило принадлежность включений к РТ.

Лечение РТ преимущественно хирургическое, поскольку их удаление часто сопровождается уменьшением клинических проявлений [6, 11]. В большинстве случаев целесообразна синовэктомия, особенно при сочетании РТ с синдромом сдавления нервных стволов, а также для предотвращения осложнений, таких как спонтанный разрыв сухожилий [2, 18, 28]. По данным литературы, РТ могут рецидивировать, в связи с чем показаны также консервативная терапия и динамическое наблюдение [14]. При туберкулезном тендовагините частота рецидивов превышает 50% в течение первого года [9, 27, 28]. У пациентов с хроническим воспалительным заболеванием РТ рецидивируют при отсутствии противовоспалительного лечения [29]. В приведенном случае консервативная терапия основного заболевания с применением генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) позволила снизить активность РА и, таким образом, улучшить прогноз последующей операции. Поскольку медикаментозный контроль активности РА необходим для уменьшения риска рецидива РТ, лечение ГИБП было продолжено на послеоперационном этапе с удовлетворительной эффективностью.

Заключение. РТ — редкая патология при ревматических заболеваниях, как правило, требующая не только противовоспалительного, но и хирургического лечения. В случае выявления при МРТ соответствующих изменений РТ необходимо включить в дифференциально-диагностический поиск наряду с другой возможной патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reise H. Die Reiskorperchen in Tuberculs erkrankten Synovialsacken. *Dtsch Z Chir.* 1895; 42:1-99.
2. Forse CL, Mucha BL, Santos ML, Ong-capin EH. Rice body formation without rheumatic disease or tuberculosis infection: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2012 Dec;31(12):1753-6. doi: 10.1007/s10067-012-2063-8.
3. Mougui A, Bouchti IE. Rice Bodies in Rheumatoid Arthritis. *Mediterr J Rheumatol.* 2024 Jan 29;35(2):311. doi: 10.31138/mjr.310723.rbi.
4. Zhu F, Zhang Y. Rheumatoid arthritis with rice bodies bursitis. *Scand J Rheumatol.* 2024 Sep;53(5):359-360. doi: 10.1080/03009742.2024.2360774.
5. Kassimos D, George E, Kirwan JR. Rice bodies in the pleural aspirate of a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994 Jun;53(6):427-8. doi: 10.1136/ard.53.6.427.
6. Steinfeld R, Rock MG, Younge DA, Coffield RH. Massive subacromial bursitis with rice bodies: report of three cases, one of which was bilateral. *Clin Orthop Relat Res.* 1994 Apr; (301):185-90.
7. Cuomo A, Pirpiris M, Otsuka NY. Case re-

- port: biceps tenosynovial rice bodies. *J Pediatr Orthop B*. 2006 Nov;15(6):423-5. doi: 10.1097/01.bpb.0000228392.62678.df.
8. Ergun T, Lakadamyali H, Aydin O. Multiple rice body formation accompanying the chronic nonspecific tenosynovitis of flexor tendons of the wrist. *Radiat Med*. 2008 Nov;26(9):545-8. doi: 10.1007/s11604-008-0270-7.
9. Nagasawa H, Okada K, Senma S, et al. Tenosynovitis with rice body formation in a non-tuberculosis patient: a case report. *Ups J Med Sci*. 2009;114(3):184-8. doi: 10.1080/03009730902931408.
10. Kataria RK, Chaiamnuay S, Jacobson LD, et al. Subacromial bursitis with rice bodies as the presenting manifestation of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1354-5.
11. Subramaniam R, Tan JW, Chau CYP, Lee KT. Subacromial Bursitis With Giant Rice Bodies as Initial Presentation of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Oct;18(7):352-5. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182677023.
12. Fice M, Patel V, Solarewicz J, et al. Subdeltoid Rice Bodies in a Patient with Rheumatoid Arthritis on Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 2021 Jun 11;11(2). doi: 10.2106/JBJS.CC.20.00879.
13. Muirhead DE, Johnson EH, Luis C. A light and ultrastructural study of rice recovered from a case of date thorn-induced extra-articular synovitis. *Ultrastruct Pathol*. 1998 Jul-Aug;22(4):341-7. doi: 10.3109/01913129809103355.
14. Cegarra-Escolano M, Jaloux C, Camuzard O. Rice-body formation without rheumatic disease or tuberculosis in a "sausage" ring finger. *Hand Surg Rehabil*. 2018 May 18; S2468-1229(18)30067-7. doi: 10.1016/j.hansur.2018.03.005.
15. Mohammed Reda F, Talal G, Moncef B, et al. Mass of the thenar eminence hiding idiopathic massive rice bodies formation with a compression of the median nerve: case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2018;50:28-31. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.07.025.
16. Moreno S, Forcada P, Soria X, et al. Tenosynovitis with rice body formation presenting as a cutaneous abscess. *J Cutan Pathol*. 2014 Jul;41(7):602-5. doi: 10.1111/cup.12316.
17. Guo JJ, Wu K, Xu Y, Yang H. Hundreds of rice bodies in the subacromial-subdeltoid bursa: report of two cases and literature review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Aug 12;21(1):539. doi: 10.1186/s12891-020-03563-0.
18. Celikyay F, Yuksekkaya RZ, Bostan B. Flexor tenosynovitis of the wrist including rice bodies. *Joint Bone Spine*. 2018 May;85(3):373. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.07.005.
19. Hong SE, Pak JH, Suh HS, et al. Rice body tenosynovitis without tuberculosis infection after multiple acupuncture procedures in a hand. *Arch Plast Surg*. 2015 Jul;42(4):502-5. doi: 10.5999/aps.2015.42.4.502.
20. Yamamoto D, Tada K, Suganuma S, et al. Non-tuberculous mycobacterium or fungus induced chronic tenosynovitis with rice body of the hand. *Arch Plast Surg*. 2015 Jul;42(4):502-5. doi: 10.5999/aps.2015.42.4.502.
21. Jeong YM, Cho HY, Lee SW, et al. Candida septic arthritis with rice body formation: a case report and review of literature. *Korean J Radiol*. 2013 May-Jun;14(3):465-9. doi: 10.3348/kjr.2013.14.3.465.
22. Berg E, Wainwright R, Barton B, et al. On the nature of rheumatoid rice bodies: an immunological, histochemical, and electron microscope study. *Arthritis Rheum*. 1977 Sep-Oct;20(7):1343-9. doi: 10.1002/art.1780200707.
23. Cheung HS, Ryan LM, Kozin F, McCarthy DJ. Synovial origins of rice bodies in joint fluid. *Arthritis Rheum*. 1980 Jan;23(1):72-6. doi: 10.1002/art.1780230112.
24. Griffith JF, Peh WCG, Evans NS, et al. Multiple rice body formation in chronic subacromial/subdeltoid bursitis: MR appearances. *Clin Radiol*. 1996 Jul;51(7):511-4. doi: 10.1016/s0009-9260(96)80193-0.
25. Katzman BM, Caligiuri DA, Klein DM, et al. Sarcoid flexor tenosynovitis of the wrist: a case report. *J Hand Surg Am*. 1997 Mar;22(2):336-7. doi: 10.1016/S0363-5023(97)80173-6.
26. Chen A, Wong LY, Sheu CY, Chen BF. Distinguishing multiple rice body formation in chronic subacromial-subdeltoid bursitis from synovial chondromatosis. *Skeletal Radiol*. 2002 Feb;31(2):119-21. doi: 10.1007/s002560100412.
27. Bayram S, Ersen A, Altan M, Durmaz H. Tuberculosis tenosynovitis with multiple rice bodies of the flexor tendons in the wrist: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2016;27:129-132. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.08.021.
28. Reddy GP, Upadhyaya DN, Jaiswal R, Goel MM. Sausage finger' with 'rice bodies'. *Indian J Plast Surg*. 2018 Jan-Apr;51(1):93-97. doi: 10.4103/ijps.IJPS_202_16.
29. Iyengar K, Manickavasagar T, Nadkarni J, et al. Bilateral recurrent wrist flexor tenosynovitis and rice body formation in a patient with seronegative rheumatoid arthritis: a case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2011;2(7):208-11. doi: 10.1016/j.ijscr.2011.07.001.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.02.2025/01.09.2025/07.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№ государственного задания 1021051503137-7).

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

The article was prepared within the framework of the research project (state assignment № 1021051503137-7).

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

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Старкова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-3173-773X>

Семенова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-1782-7763>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Тактика врача при первом визите пациента с подозрением на ревматическое заболевание

Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю.

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

При первой консультации пациента с подозрением на ревматическое заболевание (РЗ) врач должен сформулировать диагностическую концепцию, определить объем диагностического поиска, решить вопрос о необходимости дальнейшей маршрутизации пациента, обдумать тактику лечения, сделать первые назначения, направленные на контроль основных, наиболее тягостных симптомов (скорее всего, это будет скелетно-мышечная боль). Одним из центральных элементов консультации должен быть тщательный анализ жалоб и анамнеза, а также полный физикальный осмотр, позволяющий выявить многие ключевые симптомы, необходимые для дифференциальной диагностики РЗ. Учитывая дефицит времени, действия врача должны быть последовательными и обдуманными. Большое значение имеет создание благоприятного психологического фона, что достигается демонстрацией уверенности врача, эмпатией и исключением «запретных фраз», способных расстроить пациента и даже спровоцировать конфликт. В большинстве случаев консультация должна заканчиваться рекомендациями, позволяющими уменьшить страдания пациента и повысить качество его жизни. Это главным образом касается назначения обезболивающих препаратов. При первом визите целесообразно рекомендовать хорошо известные лекарства с доказанным терапевтическим потенциалом и благоприятным профилем безопасности. Среди нестероидных противовоспалительных препаратов к таким средствам относится ацеклофенак, среди центральных миорелаксантов – толперизона гидрохлорид.

Ключевые слова: первый визит пациента; ревматическое заболевание; скелетно-мышечная боль; ацеклофенак; толперизона гидрохлорид.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для цитирования: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ. Тактика врача при первом визите пациента с подозрением на ревматическое заболевание. Современная ревматология. 2025;19(6):85–91. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-85-91>

The physician's tactics at the first visit of a patient with suspected rheumatic disease

Karateev A.E., Polishchuk E. Yu.

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

At the first consultation of a patient with suspected rheumatic disease (RD), the physician must form a diagnostic concept, determine the scope of diagnostic evaluation, decide on the need for further routing of the patient, consider the treatment strategy, and make initial prescriptions aimed at controlling the main and most burdensome symptoms (most likely musculoskeletal pain). One of the central elements of the consultation should be a thorough analysis of complaints and medical history, as well as a complete physical examination, allowing the identification of many key symptoms necessary for the differential diagnosis of RD. Considering the time constraints, the physician's actions should be consistent and deliberate. Creating a favorable psychological environment is of great importance, achieved by demonstrating confidence, empathy, and avoiding "forbidden phrases" that may upset the patient and even provoke conflict.

In most cases, the consultation should end with recommendations that reduce the patient's suffering and improve quality of life. This primarily concerns the prescription of analgesics. At the first visit, it is advisable to recommend well-known medications with proven therapeutic potential and a favorable safety profile. Among nonsteroidal anti-inflammatory drugs, such an agent is aceclofenac; among centrally acting muscle relaxants – tolperisone hydrochloride.

Keywords: first patient visit; rheumatic disease; musculoskeletal pain; aceclofenac; tolperisone hydrochloride.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For citation: Karateev AE, Polishchuk EYu. The physician's tactics at the first visit of a patient with suspected rheumatic disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):85–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-85-91>

Первичная консультация пациента – серьезное испытание для любого практикующего врача, проверка его профессионализма, знаний и психологической устойчивости. За весьма короткое время, в среднем не превышающее 30 мин, врач должен оценить клиническую ситуацию, сформулировать

предварительный диагноз, определить объем предстоящего обследования (если считает его необходимым), а также дать соответствующие рекомендации [1, 2]. Первый контакт с пациентом представляется особенно сложным в ревматологии, учитывая большое число нозологических форм, относящихся

к данному разделу медицины, и крайне гетерогенную клиническую картину, связанную с полисистемностью и полиорганностью ревматических заболеваний (РЗ) [3].

Задачи первичной консультации. Формулирование диагноза

Основной задачей врача во время первого визита является формирование приемлемой диагностической концепции. Дефицит времени при первичной консультации требует от врача тщательно структурированных действий. Целесообразно придерживаться определенного алгоритма, позволяющего быстро собрать необходимую для дифференциальной диагностики информацию.

Обычно прием строится по стандартному плану: выслушать жалобы, собрать анамнез, провести физикальный осмотр, оценить анализы и данные инструментальных исследований (если они представлены), сформулировать предварительный диагноз, дать рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению [3, 4–6]. Путем опроса надо стараться получить максимально полную картину заболевания. Следует уточнить локализацию и характер боли (возникает при конкретном движении, нагрузке, в покое, ночью, в утренние часы, проходит после разминки и др.), наличие нарушений функции суставов и позвоночника, скованности, утомляемости, признаков системного воспаления (лихорадка, озноб, снижение массы тела), изменений кожи, глаз, слизистых оболочек, висцеральной патологии и др. [3, 7–9].

Нужно помнить, что хорошо собранный анамнез – ключ к правильному диагнозу. Поэтому на основании данных опроса следует уточнить, как долго отмечаются те или иные симптомы, что предшествовало их появлению (травма, инфекция, нарушение диеты, эмоциональный стресс и др.), как развивалось заболевание, какое лечение уже проводилось и какой эффект оно давало, есть ли подобные болезни у родственников [3, 7–9]. Правильный опрос позволяет получить информацию не только об основном заболевании, но и о коморбидной патологии, что крайне важно для выбора терапии (см. ниже).

Физикальный осмотр – быстро, но качественно

Тщательный объективный осмотр – один из главных инструментов диагностического поиска. При хорошей подготовке врача физикальное исследование занимает не более 3–5 мин и позволяет выявить ряд ключевых симптомов, абсолютно необходимых для формирования правильного диагноза [9]. Поэтому при первичном визите физикальное исследование следует выполнять во всех случаях, если только больной не отказывается от его проведения (что нужно обязательно отметить в медицинской документации). При этом следует попросить пациента полностью раздеться для осмотра кожи туловища и конечностей, волосистой части головы, ногтей. Область особого интереса – элементы, часто не фиксируемые самим пациентом, такие как псориазические бляшки и онихопатия, признаки кожного васкулита, уплотнение кожи и трофические нарушения (характерные для системной склеродермии), ревматоидные узелки и тофусы [3, 7–9].

Необходимо оценить состояние глаз, языка, слизистых оболочек полости рта, небных миндалин, провести пальпацию доступных лимфатических узлов. Анализ состояния скелетно-мышечной системы имеет для пациента с РЗ особое значение. Здесь не может быть мелочей, поэтому следует

осмотреть и провести пальпацию всех суставов (включая дистальные межфаланговые суставы кистей, грудино-ключичные суставы, суставы пальцев стоп), оценить боль при активных и пассивных движениях, при пальпации (в том числе при поперечном сжатии кистей и стоп), наличие деформации и ограничения объема движений. Принципиальное значение имеет выявление деформации суставов, связанной с отеком (признак синовита), болезненности и припухлости в области энтезисов. Следует также обратить внимание на видимые изменения мышц (общая или локальная атрофия), снижение мышечной силы. Столь же скрупулезно нужно подходить к оценке функции позвоночника. Необходимо определить объем движений в шейном, грудном и поясничном отделах, провести соответствующие тесты, например измерение ротации в шейном отделе, расстояния козелок–стена, экскурсий грудной клетки, бокового сгибания в поясничном отделе, тест Шобера и т. д. [3, 7–9].

Лабораторные тесты и инструментальные методы

Только после анализа жалоб, анамнеза и объективного состояния пациента врач может уделить время результатам дополнительных методов исследования. Следует помнить, что далеко не всегда методы визуализации позволяют получить однозначную диагностическую информацию [10, 11]. В качестве примера можно привести работу U. Weber и соавт. [4], которые оценили данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 130 пациентов с болью в спине в двух университетских клиниках. Так, у 15,8/24,2% пациентов с анкизирующим спондилитом изначально диагноз сакроилита по данным МРТ был отвергнут, но при проведении экспертной оценки он был подтвержден. Напротив, 26,8–11,4% пациентов с неспецифической болью в спине (НБС) и 17,5% добровольцев с отрицательным результатом МРТ крестцово-подвздошных суставов после комплексной оценки были классифицированы (ошибочно!) как имеющие спондилоартрит.

Поэтому практикующему врачу для установления точного диагноза следует продумать возможность дополнительных консультаций со специалистами по лучевой диагностике.

Психологическая поддержка и доверие пациента

Помимо клинических вопросов, к числу главных задач, которые необходимо решать лечащему врачу на первой консультации, относится завоевание доверия пациента [5]. Это имеет принципиальное значение для ревматологической практики, поскольку во многих случаях планируемое лечение может продолжаться многие месяцы и годы. И здесь одним из основных элементов достижения терапевтического успеха является хорошая приверженность терапии и взаимопонимание врача и пациента. Важно отметить, что элементарная психотерапия не требует специальных навыков и затрат времени. Достаточно быть вежливым и исключить из своей речи психотравмирующие (ночебо-эффект) [6], «запретные фразы», использование которых однозначно ухудшает настроение пациента и провоцирует конфликт: «Я не знаю, что у вас», «Я с таким никогда не сталкивался», «Вы не наш пациент», «Ваше заболевание неизлечимо», «Вам грозит пожизненная терапия/инвалидность/смерть». Вообще, врач должен быть очень аккуратен в высказываниях. Как показали результаты анализа причин недовольства первичной медико-социальной помощью у 901 пациента, на первом месте была именно грубость врача [13].

В недавно опубликованной статье S. Fink [12] были представлены «10 фраз, которые врач никогда не должен говорить пациенту» (см. таблицу).

10 фраз, которые врач никогда не должен говорить пациенту
(адаптировано из [12])
10 phrases a doctor should never say to a patient (adapted from [12])

- «Мы больше ничего не можем для вас сделать»
- «Вам не станет лучше»
- «Лечение следует прекратить»
- «Все, что мы делали, — впустую»
- «А что Вы еще от нас хотите?»
- «Будем надеяться на лучшее»
- «Будем «бороться» или «сражаться» (когда речь идет о болезни)
- «А на что Вы рассчитывали?»
- «Не знаю, почему вы так долго ждали, прежде чем обратиться»
- «О чем думал Ваш прежний врач?»

Обязательное информирование о благоприятном характере патологии и отсутствии прямой угрозы жизни входит в международные и российские рекомендации по ведению пациентов с НБС [14]. Такая информация создает предпосылки для успешного лечения. Аналогично при ревматоидном артрите (РА) ожидание улучшения, оптимизм и адаптивные стратегии преодоления существенно улучшают результат терапии [15]. По данным O. Rodriguez-Nogueira и соавт. [16], которые провели анализ 13 исследований эффективности физиотерапии при остеоартрите (ОА), НБС и кардиоваскулярной патологии, положительный результат лечебного курса напрямую зависел от мотивации пациента и его настроения на успех.

Не менее важен стиль общения. Следует избегать излишне официальной речи, насыщенной профессиональными терминами. Так, по мнению A. Sonnenberg [17], использование сложных и непонятных для пациента аргументов (особенно, если речь идет о больных пожилого возраста с когнитивными нарушениями) может вызвать у него разочарование и даже гнев.

Первое назначение

Пациент обращается за медицинской помощью не только для получения правильного диагноза, но и для облегчения страданий, которые причиняет болезнь. Поэтому делать упор лишь на обследование — серьезная ошибка. И прежде всего это касается необходимости контроля боли и связанных с ней симптомов. Поэтому во время первого визита пациент, испытывающий боль, помимо рекомендаций по дальнейшему обследованию и изменению образа жизни, должен получить четкие назначения по обезболивающей терапии. Даже в том случае, когда диагноз неясен («недифференцированный артрит»), следует рассмотреть рациональное использование анальгетиков для уменьшения тягостных симптомов и улучшения качества жизни. Ссылки на опасения «спутать» кли-

ническую картину и затруднить диагностический процесс в данном случае неэтичны и контрпродуктивны.

Особенно важно назначение анальгетической терапии при ОА, НБС и различных тендопатиях (например, при боли в плече, связанной с поражением сухожилий мышц-ротаторов). При этих нозологических формах контроль боли относится к основным направлениям ведения пациентов. Адекватное обезболивание при ОА, НБС и тендопатиях позволяет предотвратить формирование хронической боли, существенно снизить функциональные нарушения, обеспечить возможность эффективного применения немедикаментозных методов терапии и реабилитации [18].

Конечно, назначая обезболивающие препараты при первом визите, нужно учитывать, что пациент еще не обследован и от врача могут быть скрыты многие важные моменты, касающиеся здоровья его подопечного, прежде всего наличие коморбидных заболеваний, которые могут стать серьезными факторами риска лекарственных осложнений. Кроме того, следует помнить, что далеко не все обезболивающие препараты в соответствии с инструкцией производителя могут назначаться при неясном диагнозе. Например, ряд нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) имеют в качестве показаний четко обозначенные заболевания.

Выбор анальгетика для назначения при первом визите

Наиболее рациональный выбор терапии для первого назначения пациенту с предполагаемым РЗ — НПВП. Они обладают высоким терапевтическим потенциалом, позволяя эффективно устранять такие проявления скелетно-мышечной патологии, как боль, локальное воспаление и лихорадка [19].

НПВП удобны, эффективны и доступны, но далеко не безопасны. Поэтому перед их назначением следует убедиться, что у пациента нет противопоказаний для их применения, а также оценить возможный риск осложнений и необходимость соответствующей профилактики [19] (см. рисунок).

В реальной клинической практике препаратами выбора для первого назначения должны быть НПВП с доказанной эффективностью, возможностью применения (по инструкции) в неясной клинической ситуации, хорошей переносимостью и низким риском серьезных неблагоприятных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [19].

Ацеклофенак — рациональный выбор при первом назначении

Ацеклофенак — один из представителей группы НПВП, который в наибольшей степени подходит для назначения пациенту с подозрением на РЗ при первом визите. У этого препарата нет ограничений для использования в неясных случаях. Так, в инструкции препарата ацеклофенак (Аэртал®¹) указано, что он может быть использован «для устранения боли различной этиологии (в том числе поясничной, зубной боли и боли при первичной альгодисменорее)» [20]. Ацеклофенак давно и широко применяется в клинической практике и завоевал доверие российских врачей и пациентов. Подтверждением его эффективности и безопасности является метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ, n=3574), а также ряда когортных и наблюдательных работ (n=142 746), проведенный M. Dooley и соавт. [21]. По обезболивающему и противовоспалительному дей-

¹ОАО «Гедеон Рихтер».

Центральные миорелаксанты

Во многих случаях, прежде всего при обращении пациента по поводу НБС, НПВП целесообразно сочетать с центральными миорелаксантами (ЦМ). Эти препараты обладают собственным анальгетическим потенциалом, который связан с основным механизмом их действия — уменьшением выраженности мышечного спазма (один из важных элементов патогенеза скелетно-мышечной боли), а также способностью потенцировать действие других анальгетиков [18]. В настоящее время на отечественном фармакологическом рынке представлен широкий спектр препаратов этого ряда, среди которых одним из самых популярных является толперизона гидрохлорид (ТГ, Мидокалм®). ТГ отличает доказанная эффективность и относительно низкий риск НР, что делает его препаратом выбора при первом назначении. Эффективность ТГ подтверждает выполненный М.А. Wewege и соавт. [29] метаанализ 98 РКИ (n=15 134), в которых оценивался терапевтический потенциал различных препаратов при острой НБС. Согласно проведенным расчетам, ТГ демонстрировал максимальное снижение интенсивности боли: -26,1 (95% ДИ от -34,0 до -18,2) мм по ВАШ.

Важным доказательством хорошего лечебного действия ТГ является РКИ, проведенное М.Л. Кукушкиным и соавт. [30]. В этом исследовании сопоставлялся эффект сочетанного использования ТГ (5 дней — внутримышечные инъекции, затем 9 дней — пероральный прием) и диклофенака с комбинацией диклофенака и плацебо у 245 пациентов с острой НБС. Активная терапия обеспечила существенно более высокий результат: динамика уменьшения боли через 2 нед достигла 54,5±14,0 и 47,1±16,3 мм по ВАШ соответственно (p=0,002).

В настоящее время появилась новая, более удобная форма ТГ (Мидокалм® Лонг). Препарат содержит 450 мг ТГ с пролонгированным высвобождением, после однократного

его приема постоянная терапевтическая концентрация активной субстанции в плазме крови сохраняется в течение 24 ч, что удобно и повышает приверженность пациентов терапии. В.А. Парфенов и соавт. [31] в РКИ сопоставили эффект Мидокалма® Лонг и обычного ТГ (150 мг 3 раза в день) у 239 больных с острой НБС. В качестве дополнительного обезболивающего средства пациенты могли использовать диклофенак в режиме «по требованию» до 150 мг/сут. Согласно полученным данным, эффект пролонгированной формы ТГ и обычной лекарственной формы не различался: уменьшение счета по опроснику Роланда–Морриса достигало в среднем 80,5±18,19 и 78,9±15,79% соответственно.

Преимущества ТГ и его новой пролонгированной формы были подтверждены на заседании Совета экспертов, в состав которого вошли ревматологи, неврологи и хирурги-ортопеды [32].

Заключение

Первая консультация пациента с подозрением на РЗ должна решать ряд принципиальных задач. Это формирование диагностической концепции, вопрос о необходимости и объеме дополнительного обследования, обсуждение целесообразности дальнейшей маршрутизации пациента, выбор тактики ведения, формирование благоприятного психологического настроя и первые назначения, направленные на снижение страданий и улучшение качества жизни. Дефицит времени на амбулаторном приеме требует четкого алгоритма работы врача, продуманных и взвешенных действий.

Наиболее правильным подходом при выборе препаратов для первого назначения будет использование проверенных, эффективных и безопасных лекарственных средств. К таким препаратам среди НПВП относится ацеклофенак, среди ЦМ — ТГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сайно ОВ, Морунов ОЕ. Психология общения врача и пациента. *Лечебное дело*. 2019;(3):54-61.
2. Lemeshchenko OV, Morunov OE. The psychology of doctor-patient communication. *Lechebnoe delo*. 2019;(3):54-61. (In Russ.).
3. Лемешченко ОВ, Каплиева НИ, Каплиева ОВ. Внешний облик врача — динамика формирования отношения. *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. 2025;(1):30-36.
4. Weber U, Zubler V, Zhao Z, et al. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):985-92. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203887.
5. Forsey J, Ng S, Rowland P, et al. The Basic Science of Patient-Physician Communication: A Critical Scoping Review. *Acad Med*. 2021 Nov 1;96(11S):S109-S118. doi: 10.1097/ACM.0000000000004323.
6. Wartolowska K. The placebo effect as a source of bias in the assessment of treatment effects. *F1000Res*. 2019 Jan 3;8:5. doi: 10.12688/f1000research.17611.2.
7. Litman K. A rational approach to the diagnosis of arthritis. *Am Fam Physician*. 1996 Mar;53(4):1295-300, 1305-6, 1309-10.
8. Mies Richie A, Francis ML. Diagnostic approach to polyarticular joint pain. *Am Fam Physician*. 2003 Sep 15;68(6):1151-60.
9. Доэрти М, Доэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов. Минск: Тивали; 1993. 144 с.
10. Doerti M, Doerti Dzh. Clinical diagnosis of joint diseases. Minsk: Tivali; 1993. 144 p.
10. Bittar M, Khan MA, Magrey M. Axial Spondyloarthritis and Diagnostic Challenges: Over-diagnosis, Misdiagnosis, and Under-diagnosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Mar;25(3):47-55. doi: 10.1007/s11926-022-01096-0.
11. Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Imaging in axial spondyloarthritis: diagnostic problems and pitfalls. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):513-22. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.011.
12. <https://studyfinds.org/10-phrases-doctors-should-not-say/>
13. Strzelecka A, Stachura M, Wojcik T, et al. Determinants of primary healthcare patients' dissatisfaction with the quality of provided medical services. *Ann Agric Environ Med*. 2021 Mar 18;28(1):142-148. doi: 10.26444/aaem/132783.

14. <https://painrussia.ru/study-of-pain/>
15. Santiago T, Geenen R, Jacobs JW, Da Silva JA. Psychological factors associated with response to treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2015;21(2):257-69. doi: 10.2174/1381612820666140825124755.
16. Rodriguez-Nogueira O, Alba-Perez E, Alvarez-Alvarez MJ, Moreno-Poyato AR. Physical therapist characteristics and therapeutic relationship process construct factors that improve patient health outcomes in physical therapy: a systematic review. *Physiother Theory Pract.* 2025 Sep;41(9):1952-1967. doi: 10.1080/09593985.2025.2469162.
17. Sonnenberg A. Ignorance isn't bliss: why patients become angry. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jun;27(6):619-22. doi: 10.1097/MEG.0000000000000323.
18. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265.
- Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2016; 54(3):247-265. (In Russ.).
19. Каратеев АЕ, Лиля 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 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
20. https://www.vidal.ru/drugs/airtal_2535?ysclid=mg4owokl1q46034566
21. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012.
22. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrh.2017.160080.
23. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94.
- Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian research. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(4):89-94. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94
24. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). Терапевтический архив. 2018;90(6):65-73.
- Karateev AE, Pogozheva EY, Filatova EA, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(6): 65-73. (In Russ.).
25. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амيرджанова ВН и др. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2021;15(2):57-63.
- Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, et al. Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can effectively control pain and global health in patients with moderate activity of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):57-63. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63
26. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Филатова ЕС и др. Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля боли у пациентов с остеоартритом: результаты 12-месячного наблюдательного исследования АЭЛИТА (Анальгезия: Эффективное Лечение с использованием Терапевтического Алгоритма). Современная ревматология. 2021; 15(6):84-90.
- Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, et al. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain control in patients with osteoarthritis: results of the 12-month observational study AELITA (Analgesia: Effective Treatment Using The Therapeutic Algorithm). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(6): 84-90. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-84-90
27. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12): 1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
28. Masclée GMC, Straatman H, Arfè A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
29. Weewege MA, Bagg MK, Jones MD, et al. Comparative effectiveness and safety of analgesic medicines for adults with acute non-specific low back pain: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2023 Mar 22;380:e072962. doi: 10.1136/bmj-2022-072962.
30. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВВ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(11): 69-78.
- Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(11):69-78. (In Russ.).
31. Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВВ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):14-22.
- Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):14-22. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22.
32. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Ахтямов ИФ и др. Комплексная терапия скелетно-мышечной боли: место центральных миорелаксантов. Современная ревматология. 2024;18(5):141-151.
- Karateev AE, Alekseeva LI, Akhtyamov IF, et al. Complex therapy of musculoskeletal pain: the role of centrally acting muscle relaxants. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(5):141-151. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-5-141-151.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.09.2025/18.11.2025/22.11.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Гедеон Рихтер».

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 Gedeon Richter Pharma.

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.

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

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

Как использовать новые клинические рекомендации «Идиопатическая подагра»: принципы уратснижающей терапии

Елисеев М.С., Кузьмина Я.И., Чикина М.Н.

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

В 2025 г. вышли новые клинические рекомендации, посвященные подагре, одному из наиболее распространенных ревматических заболеваний. В статье обсуждаются основные принципы практического применения важнейшего компонента успешного лечения подагры – уратснижающей терапии (УСТ). Особое внимание уделено показаниям к назначению УСТ в целом, времени ее начала и длительности, принципам выбора оптимального целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Рассмотрены наиболее рациональные схемы назначения аллопуринола и фебуксостата, учитывающие, согласно рекомендациям, клинические проявления подагры и наличие сопутствующих заболеваний, представлены также другие лекарственные средства, влияющие на уровень МК в крови.

Ключевые слова: подагра; клинические рекомендации; уратснижающая терапия; фебуксостат; аллопуринол.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для цитирования: Елисеев МС, Кузьмина ЯИ, Чикина МН. Как использовать новые клинические рекомендации «Идиопатическая подагра»: принципы уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2025;19(6):92–97 <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-92-97>

How to use the new clinical guidelines “Idiopathic gout”: principles of urate-lowering therapy

Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I., Chikina M.N.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

In 2025, new clinical guidelines on gout – one of the most common rheumatic diseases – were published. This article discusses the main principles of the practical application of the key component of successful gout management: urate-lowering therapy (ULT). Special attention is given to the indications for initiating ULT, the timing of its initiation and duration, and the principles for selecting the optimal target serum uric acid (UA) level. The most rational regimens for prescribing allopurinol and febuxostat are examined, taking into account, in accordance with the guidelines, the clinical manifestations of gout and the presence of comorbidities. Other medicinal agents that affect serum UA levels are also presented.

Keywords: gout; clinical guidelines; urate-lowering therapy; febuxostat; allopurinol.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For citation: Eliseev MS, Kuzmina YaI, Chikina MN. How to use the new clinical guidelines “Idiopathic gout”: principles of urate-lowering therapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):92–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-92-97>

В 2025 г. Минздравом России одобрены новые клинические рекомендации «Идиопатическая подагра» [1]. В статье будут рассмотрены ключевые положения рекомендаций, касающиеся целевых принципов ведения пациентов с подагрой, задача которых – достижение полного контроля над заболеванием при назначении адекватной уратснижающей терапии (УСТ). Так, за последние несколько лет поменялась не только сама концепция назначения больным подагрой УСТ, но и пути ее реализации благодаря появлению результатов крупных исследований, посвященных изучению новых схем лекарственной терапии и последующему их внедрению в практику. Разработка новых клинических рекомендаций по подагре во многом объясняется именно накоплением этих

данных, положенных в основу максимально эффективных и безопасных схем УСТ.

Показания к УСТ

Принципиально важная позиция новых клинических рекомендаций – отсутствие каких-либо ограничений, связанных с течением подагры, при решении вопроса о назначении УСТ. При подтвержденном диагнозе «подагра» лечащий врач обязан назначить УСТ любому пациенту с указанным диагнозом при отсутствии абсолютных противопоказаний. Помимо УСТ, всем пациентам следует давать рекомендации по использованию альтернативных методов, благоприятно влияющих на уровень мочевой кислоты (МК)

в крови, включая коррекцию образа жизни (диета, снижение массы тела, дозированная физическая нагрузка и т. д.) [2], а также контролировать лекарственную терапию для предотвращения необоснованного применения препаратов, способствующих гиперурикемии (ГУ), и назначать при наличии соответствующих показаний лекарственные средства с плеойтропным уратснижающим эффектом.

Согласно новым клиническим рекомендациям, в отличие от их предыдущей редакции, УСТ назначается независимо от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний и выраженности ГУ. Это один из важнейших пунктов, который максимально обоснованно аргументирован в комментариях. Так, если рассматривать ГУ в целом и подагру в частности, отличительной чертой которой, помимо острых приступов артрита, является 100% наличие микрокристаллического воспаления, затрагивающего не только опорно-двигательный аппарат, а как минимум сердечно-сосудистую систему и почки, то оба этих состояния, как показывают данные исследований последних лет, обуславливают неблагоприятных прогноз в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности и развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [3, 4].

Таким образом, УСТ следует назначать всем пациентам с подагрой сразу после установления диагноза, не дожидаясь эффекта от применения немедикаментозных методов, который, как правило, недостаточен [5].

Выбор целевого уровня МК

Перед назначением УСТ следует определить, какого уровня МК нужно достичь в результате лечения. В целом необходимо поддерживать целевой уровень МК <360 мкмоль/л [6]. Тем не менее, в отличие от многих других национальных и международных рекомендаций, включая рекомендации ACR (American College of Rheumatology) и NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [7, 8], в новых отечественных клинических рекомендациях существует градация при выборе целевого уровня МК. Так, при наличии тофусов и хронического артрита целесообразным признан более низкий уровень МК – <300 мкмоль/л, поскольку скорость рассасывания тофусов обратно пропорциональна сывороточному уровню МК [9]. В то же время при поддержании уровня МК <360 мкмоль/л растворение кристаллов моноурата натрия (МУН) может происходить достаточно медленно. Так, даже после 2 лет проведения УСТ и при уровне МК <360 мкмоль/л вероятность выявления кристаллов МУН с помощью двухэнергетической компьютерной томографии, которая «улавливает» только видимые глазом конгломераты МК (по сути, микротофусы) [10], остается высокой, а возникновение повторных приступов артрита, как известно, во многом зависит от «нагрузки» кристаллами МУН [11].

В работе M. Francis-Sedlak и соавт. [12] показано, почему следует снижать сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л, невзирая на частоту приступов артрита и иные признаки подагры. Авторы провели сравнение клинических последствий у больных подагрой с контролируемым (<360 мкмоль/л) и неконтролируемым (>480 мкмоль/л) уровнем МК, включенных в базу данных Humana Research в 2007–2016 гг. В обеих группах длительность непрерывного приема уратснижающих препаратов составляла не менее 90 дней в течение 1 года после установления диагноза подагры. Пациенты с неконтролируемым уровнем МК чаще принимали проти-

воспалительные и обезболивающие препараты, в том числе опиоиды и глюкокортикоиды, для купирования обострения, у них наблюдалась более высокая распространенность и тяжесть ХБП, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД). В первой группе ХБП встречалась в 32,4% случаев, а во второй – в 49,4%, т. е. в 1,5 раза чаще. При этом значительно больше пациентов с контролируемым уровнем МК имели ХБП 1–3-й стадии (65,9% против 53,7%; $p < 0,001$), а с неконтролируемой подагрой – ХБП 4–5-й стадии (34,6% против 22,2%, $p < 0,001$). Таким образом, необходимость поддержания сывороточного уровня МК у пациентов с подагрой выходит за рамки лечения только подагры и должна рассматриваться в контексте общей коморбидности, ассоциированной с ГУ и внесуставным депонированием кристаллов уратов.

В то же время оптимальное «терапевтическое окно» (или оптимальный уровень МК) должно иметь определенные границы, при этом длительно сохраняющееся состояние гипоурикемии (МК <180 мкмоль/л) тоже нежелательно, поскольку сопряжено с риском нейродегенеративных заболеваний [13]. Тем не менее стоит указать, что однократно полученный низкий уровень МК не обязательно должен приводить к сиюминутной коррекции дозы уратснижающих препаратов, особенно у пациентов с хронической тофусной подагрой.

В клинических рекомендациях отмечено, что прием УСТ после достижения целевых значений МК следует продолжать неопределенно долго. Иными словами, отменять подобранную терапию, позволяющую поддерживать необходимые значения МК в крови (<360 мкмоль/л), нежелательно. По данным F. Perez-Ruiz и соавт. [14], даже при многолетнем поддержании МК в сыворотке крови в пределах нормы после отмены УСТ рано или поздно происходит возобновление острых приступов артрита, что связано с появлением новых кристаллов уратов. Это подтверждает рекомендацию принимать уратснижающие препараты неопределенно долго (при отсутствии противопоказаний – пожизненно).

Итак, основная цель лечения, согласно клиническим рекомендациям, – достижение целевого уровня МК в сыворотке крови, который составляет как минимум <360 мкмоль/л, а у пациентов с наличием тофусной подагры, хронического артрита – <300 мкмоль/л (ниже данного уровня – как минимум до полного растворения тофусов), который необходимо поддерживать неопределенно долго.

Начало УСТ

Хотя большинство пациентов обращаются за помощью к врачу во время острого приступа артрита, до сих пор обсуждается необходимость его полного купирования перед назначением УСТ.

В новых клинических рекомендациях требование отсрочить инициацию УСТ, исходя из наличия или отсутствия у пациента воспаленных суставов на момент обращения, не обсуждается. Аргументом в пользу начала УСТ сразу, не дожидаясь окончательного разрешения артрита, служат данные ряда исследований, в которых сравнивалась вероятность развития острого приступа или увеличение продолжительности текущего в зависимости от назначения УСТ и при этом не выявлено какого-либо отрицательного влияния раннего начала терапии у пациентов с текущим приступом артрита [15].

Таким образом, лечащий врач вправе назначать уратснижающие препараты даже во время приступа, не дожидаясь его завершения, и это не должно считаться ошибкой.

Алгоритм УСТ

Предложенный в клинических рекомендациях алгоритм УСТ максимально прост по нескольким причинам. Во-первых, из-за весьма ограниченного выбора уратснижающих препаратов (в Российской Федерации зарегистрированы всего два препарата со схожим механизмом действия – аллопуринол и фебуксостат); во-вторых, благодаря накопленному опыту практического применения указанных лекарственных средств.

В качестве стартовой терапии при нормальной или близкой к нормальной функции почек (до ХБП 3-й стадии) рекомендовано рассматривать в качестве препарата первой линии аллопуринол. Вероятность достижения целевого уровня МК при назначении адекватных доз препарата высока [16], но терапия непременно должна проводиться в строжайшем соответствии с принятой схемой эскалации дозы, нарушение которой чревато развитием тяжелых токсико-аллергических реакций [17]. Так, если стартовая доза аллопуринола составляет >100 мг/сут, то риск возникновения кожных реакций увеличивается в 11 раз [18]. Особенно сильно этот риск возрастает у пациентов пожилого возраста, при ХБП >3-й стадии. Также при стартовой дозе аллопуринола >100 мг/сут частота госпитализаций по любой причине увеличивается в 2 раза в течение первых 6 мес по сравнению с использованием стартовой дозы <100 мг/сут [19].

Таким образом, стартовая доза 100 мг/сут – непреложное требование, несоблюдении которого может стать для пациента фатальным. Дальнейшая эскалация дозы препарата должна проводиться под строгим врачебным контролем, не быстрее чем раз в 2–4 нед, при этом доза повышается на 50–100 мг/сут вплоть до достижения выбранного ранее целевого уровня МК. Однако чрезмерное увеличение этого интервала может существенно отсрочить достижение указанной цели и способствовать поддержанию риска повторных приступов на фоне сохраняющейся ГУ и кристаллов МУН, о чем было сказано выше.

Если целевой уровень МК при терапии аллопуринолом не достигнут, или прием препарата сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ), следует назначать фебуксостат. Стартовая доза препарата составляет 80 мг/сут, но в ряде случаев можно использовать половину дозы – 40 мг/сут, которой в 30–50% случаев достаточно для достижения целевых значений МК [20]. В упомянутом выше исследовании M. Francis-Sedlak и соавт. [12] стоит обратить внимание на одну интересную деталь: если при контролируемой подагре доза аллопуринола была большей, чем при неконтролируемой, то в отношении фебуксостата ситуация была обратной. В группах и с контролируемым, и с неконтролируемым уровнем МК средняя доза фебуксостата была <80 мг/сут (49,6 и 52,7 мг/сут соответственно). Это свидетельствует о том, что, во-первых, для достижения целевого уровня МК часто бывает достаточно низкой дозы препарата (40 мг/сут) и, во-вторых, для решения вопроса о контроле подагры в группе неконтролируемой подагры достаточно было увеличить дозу препарата до 80 или 120 мг/сут и тогда бы результативность терапии существенно возросла. Так, в новых клинических рекомендациях, в отличие от предшествующей версии 2018 г.,

допускается возможность назначения off-label 40 мг/сут препарата благодаря наличию в Российской Федерации делимой формы таблетки фебуксостата 80 мг.

Важно, что прием фебуксостата в максимальной разрешенной дозе 120 мг/сут и даже в суточной дозе 240 мг/сут не увеличивает частоту НЯ по сравнению с применением средних доз аллопуринола [21], но при большей вероятности достижения целевого уровня МК в сыворотке [22].

Другим показанием для назначения фебуксостата в качестве основного уратснижающего средства может являться наличие ХБП. Как известно, распространенность клинически значимой ХБП у пациентов с подагрой крайне высока и достигает, по некоторым данным, 24% [23], что подтверждает и наш опыт.

Так, в настоящее время на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» проводится исследование, направленное на выявление маркеров и изучение методов определения депонирования кристаллов уратов в паренхиме почек у пациентов с подагрой. Предварительные данные основаны на результатах обследования 25 пациентов с нелеченой подагрой, среди которых было 23 (92%) мужчины, в возрасте старше 18 лет (средний возраст – 48,0±11,4 года). Помимо стандартной оценки лабораторных показателей, выполнялось УЗИ почек с использованием доплеровского картирования для выявления мочекаменной болезни (МКБ) и признаков отложения кристаллов МУН в паренхиме почек. Средний уровень МК составил 491,2±120,3 мкмоль/л, среднее значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРП) – 78,3±21,3 мл/мин/1,73м². Важно, что, хотя возраст большинства пациентов не превышал 50 лет (56%), у 17 (68%) из них была диагностирована ХБП, в том числе у 5 (20%) – ХБП 3–4-й стадии, у 9 (36%) – МКБ. Кроме того, по данным УЗИ в 5 (20%) наблюдениях были выявлены характерные изменения в мозговом веществе почек – гиперэхогенные отложения кристаллов МУН, а, как предполагается, именно депонирование кристаллов уратов в паренхиме лежит в основе кристаллического механизма повреждения почек и прогрессирования ХБП, что подтверждено на моделях мышей [24].

Назначение фебуксостата пациентам с ХБП в качестве препарата первой линии представляется вполне оправданным, поскольку, помимо уратснижающего эффекта при нарушении функции почек, он может оказывать нефропротективное действие даже у больных с ХБП ≥3-й стадии [25]. Более того, у пациентов с поражением почек доза препарата, необходимая для достижения целевых значений МК, может быть ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Интересные данные были представлены в исследовании S. Azad и соавт. [26], в котором участвовали 210 пациентов >18 лет с ХБП 3-й и 4-й стадий и бессимптомной ГУ (уровень МК – от 7 до 10,0 мг/дл и СКФ – от 15 до 59 мл/мин/1,73 м²). Пациенты были разделены на группы по 105 человек. В одной группе пациенты получали фебуксостат 40 мг/сут, в другой – плацебо. Средний возраст в группах составил 48,97±12,22 и 51,19±7,19 года соответственно. Длительность исследования – 6 мес. Из анализа исключались пациенты с заболеваниями почек, неконтролируемым СД, систолическим артериальным давлением (АД) >140 мм рт. ст., признаками и симптомами подагры и МКБ, повышенным уровнем печеночных ферментов, чтобы избежать негативного влияния

коморбидных заболеваний на обмен МК и функцию почек и искажения результатов терапии фебуксостатом. Через 6 мес приема фебуксостата средний уровень МК в сыворотке крови снизился с 8,55 до 4,92 мг/дл, что было меньше целевого уровня (<6 мг/дл, или 360 мкмоль/л), а в группе плацебо повысился с 8,10 до 8,99 мг/дл. В группе фебуксостата средняя СКФ увеличилась с 25,28 до 27,01 мл/мин/1,73 м², в группе плацебо, напротив, снизилась с 26,81 до 23,32 мл/мин/1,73 м². Кроме того, прием фебуксостата приводил к статистически значимому снижению систолического и диастолического АД ($p < 0,05$).

Важно, что новые клинические рекомендации основаны на данных отечественных исследований, также демонстрирующих влияние фебуксостата на функцию почек у пациентов с подагрой [27–29]. В одном из них участвовали 136 пациентов с подагрой с различными стадиями ХБП, которым впервые был назначен фебуксостат в стартовой дозе 80 мг/сут [28]. Длительность наблюдения составила 26 нед, первичной конечной точкой было достижение целевого уровня МК сыворотки, также оценивалась динамика СКФ. ХБП 0–1-й стадии выявлена у 30 (22,1%) пациентов, 2-й стадии – у 28 (20,6%), 3-й стадии – у 62 (45,6%), 4-й стадии – у 16 (11,8%). Таким образом, в данной выборке ХБП 3–4-й стадии определялась чаще, чем нормальная функция почек или ХБП 1–2-й стадии. Получали фебуксостат в таблетированной форме в дозе 80 мг/сут 98 (72,1%) пациентов. У 38 (27,9%) пациентов, у которых не достигнуты целевые значения МК, доза была увеличена до 120 мг/сут. В конце исследования целевой уровень МК достигнут у 84% пациентов с ХБП 0–1-й, 2-й, 3-й и 4-й стадий: соответственно у 83, 89, 82 и 81%. Средние значения СКФ относительно исходных увеличились во всех группах, особенно у пациентов с ХБП 0–1-й стадии ($p = 0,002$).

В другой работе показаны хорошая эффективность и переносимость препарата у пациентов с ХБП 3-й стадии в дозе как 80, так и 120 мг/сут, при этом в большинстве случаев было достаточно именно дозы 80 мг/сут [29]. Из 29 пациентов, включенных в исследование, у 21 (72%) достигнут целевой

уровень МК. Прием фебуксостата, помимо статистически значимого снижения сывороточного уровня МК ($p < 0,0001$), ассоциировался со снижением уровня креатинина сыворотки ($p = 0,03$), а также с тенденцией к нарастанию СКФ ($p = 0,1$).

Таким образом, препаратом выбора для начала УСТ является аллопуринол, прием которого следует начинать строго с дозы 100 мг/сут или менее с последующей титрацией не быстрее чем каждые 2–4 нед на 50–100 мг/сут. При возникновении НЯ на аллопуринол, или недостижении целевых значений МК, или наличии ХБП назначают фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, в ряде случаев (при невысоком сывороточном уровне МК и сниженной СКФ) возможна доза и 40 мг/сут.

Другие препараты, влияющие на сывороточный уровень МК

Как было сказано выше, некоторые препараты, применяемые для лечения других заболеваний, но обладающие небольшим уратснижающим эффектом, могут иметь приоритет при назначении их по прямым показаниям. Так, у пациентов с артериальной гипертензией следует рассмотреть использование лозартана [30] и по возможности избегать назначения диуретиков [31, 32]. При наличии СД, особенно в сочетании с ХБП, возможно включение в терапию ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа [33], а при гипертриглицеридемии – фенофибрат [34].

Еще раз следует отметить, что эти препараты не являются альтернативой УСТ. Тем не менее они могут оказывать дополнительный умеренный уратснижающий эффект и увеличивать вероятность достижения целевого уровня МК в крови.

Хочется надеяться, что новые клинические рекомендации «Идиопатическая подагра» при рациональном практическом применении позволят добиться ожидаемого прогресса в лечении заболевания. При этом основным направлением терапии подагры должна быть УСТ, главная цель которой – достижение и постоянное поддержание необходимого уровня МК в сыворотке крови (<360 мкмоль/л, а у пациентов с тяжелой тофусной подагрой – <300 мкмоль/л).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/936_1
2. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
3. Perez Ruiz F, Richette P, Stack AG, et al. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019 Oct 13;5(2):e001015. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001015.
4. Vargas-Santos AB, Neogi T, da Rocha Castelar-Pinheiro G, et al. Cause-Specific Mortality in Gout: Novel Findings of Elevated Risk of Non-Cardiovascular-Related Deaths. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1935–1942. doi: 10.1002/art.41008.
5. Yu KH, Chen DY, Chen JH, et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan. *Int J Rheum Dis*. 2018 Apr;21(4):772–787. doi: 10.1111/1756-185X.13266.
6. Conley B, Bunzli S, Bullen J, et al. What are the core recommendations for gout management in first line and specialist care? Systematic review of clinical practice guidelines. *BMC Rheumatol*. 2023 Jun 15;7(1):15. doi: 10.1186/s41927-023-00335-w.
7. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
8. Neilson J, Bonnon A, Dickson A, Roddy E; Guideline Committee. Gout: diagnosis and management-summary of NICE guidance. *BMJ*. 2022 Aug 30;378:o1754. doi: 10.1136/bmj.o1754.
9. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;47(4):356–60. doi: 10.1002/art.10511.
10. Ellmann H, Bayat S, Araujo E, et al. Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):150–156. doi: 10.1002/art.41063.
11. Pascart T, Grandjean A, Capon B, et al. Monosodium urate burden assessed with dual-energy computed tomography predicts the risk of flares in gout: a 12-month observational study: MSU burden and risk of gout flare.

- Arthritis Res Ther.* 2018 Sep 17;20(1):210. doi: 10.1186/s13075-018-1714-9.
12. Francis-Sedlak M, LaMoreaux B, Padnick-Silver L, et al. Characteristics, Comorbidities, and Potential Consequences of Uncontrolled Gout: An Insurance-Claims Database Study. *Rheumatol Ther.* 2021 Mar;8(1):183-197. doi: 10.1007/s40744-020-00260-1.
13. Hershfield MS. Reassessing serum urate targets in the management of refractory gout: can you go too low? *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Mar;21(2):138-42. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283257b83.
14. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec;63(12):4002-6. doi: 10.1002/art.30649.
15. Jia E, Yao X, Geng H, et al. The effect of initiation of urate-lowering treatment during a gout flare on the current episode: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Rheumatol.* 2022 Jan 29;62(1):5. doi: 10.1186/s42358-022-00236-5.
16. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». Русский медицинский журнал. 2022;(6):17-22. Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. An open 6-month study of the effectiveness of titration of the dose of allopurinol in patients with gout as part of the "treat to target" strategy. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2022;(6):17-22. (In Russ.).
17. Cipolletta E, Nakafero G, Rozza D, et al. Development and validation of a prognostic model for predicting the risk of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: a retrospective new-user cohort study using linked primary care, hospitalisation, and mortality data. *Lancet Rheumatol.* 2025 Dec;7(12):e840-e850. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00165-1.
18. Yokose C, Lu N, Xie H, et al. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ.* 2019 Sep 30;191(39):E1070-E1077. doi: 10.1503/cmaj.190339.
19. Bathini L, Garg AX, Sontrop JM, et al. Initiation Dose of Allopurinol and the Risk of Severe Cutaneous Reactions in Older Adults With CKD: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2022 Dec;80(6):730-739. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.04.006.
20. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):916-23. doi: 10.1002/art.20935.
21. Ghossan R, Aitisha Tabesh O, Fayad F, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat in Patients With Gout or Hyperuricemia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Clin Rheumatol.* 2024 Mar 1;30(2):e46-e53. doi: 10.1097/RHU.0000000000002045.
22. Fan M, Liu J, Zhao B, et al. Comparison of efficacy and safety of urate-lowering therapies for hyperuricemic patients with gout: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2021 Feb;40(2):683-692. doi: 10.1007/s10067-020-05272-4.
23. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015 Apr 1;17(1):90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9.
24. Sellmayr M, Hernandez Petzsche MR, et al. Only Hyperuricemia with Crystalluria, but not Asymptomatic Hyperuricemia, Drives Progression of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Dec;31(12):2773-2792. doi: 10.1681/ASN.2020040523.
25. Елисеев МС, Кузьмина ЯИ. Фебуксостат у пациентов с гиперурикемией и подагрой: реален ли нефропротективный эффект? Современная ревматология. 2024;18(5):135-140. Eliseev MS, Kuzmina YaI. Febuxostat in patients with hyperuricemia and gout: is the nephroprotective effect real? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(5):135-140. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-5-135-140
26. Azad S, Dutta PK, Huda MN, et al. Febuxostat efficiently reduces the progression of chronic kidney disease in asymptomatic hyperuricemia: an interventional study. *Egypt J Intern Med.* 2025;37:58. doi: 10.1186/s43162-025-00446-5.
27. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ, Кузьмина ЯИ. Доза фебуксостата, необходимая для достижения целевого уровня мочевой кислоты, у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек. Современная ревматология. 2025;19(2):92-97. Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV, Kuzmina YaI. The dose of febuxostat required to achieve the target level of uric acid in patients with normal and impaired renal function. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(2):92-97. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-2-92-97.
28. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140-147. Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Thakokov MM. Febuxostat efficacy in patients with gout depending on kidney function. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie.* 2022;6(3):140-147 (in Russ.).
29. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Эффективность фебуксостата у пациентов с умеренным снижением функции почек: результаты пилотного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(10):6-11. Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Efficacy of Febuxostat in Patients with Moderate Renal Impairment: Results of a Pilot Study. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2024;20(10):6-11. (In Russ.).
30. Sutton Burke EM, Kelly TC, Shoales LA, Nagel AK. Angiotensin Receptor Blockers Effect on Serum Uric Acid-A Class Effect? *J Pharm Pract.* 2020 Dec;33(6):874-881. doi: 10.1177/0897190019866315.
31. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 2012 Jan 12;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190.
32. McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;64(1):121-9. doi: 10.1002/art.33315.
33. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium glucose co transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta analysis of randomized controlled trials. *Diabesity Obes Metab.* 2018 Feb;20(2):458-462. doi: 10.1111/dom.13101.
34. Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacol Res.* 2015 Dec;102:63-70. doi: 10.1016/j.phrs.2015.09.012.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.09.2025/29.11.2025/01.12.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» №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.

The article was prepared within the framework of the basic research project “Development of approaches to the phenotyping of autoinflammatory degenerative rheumatic diseases based on a comparative study of biochemical, immunological, and genetic factors associated with the state of bone, cartilage, muscle, and adipose tissues”, №. 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.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Кузьмина Я.И. <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Как использовать новые клинические рекомендации «Идиопатическая подагра»: общие принципы симптоматической терапии

Чикина М.Н., Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.

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

Клинические рекомендации — ключевой инструмент в практической медицине, основная задача которого состоит в повышении эффективности лечения соматических заболеваний. В клинических рекомендациях систематизированы данные исследований, касающиеся различных вариантов и схем терапии, эффективности и безопасности лекарственных препаратов, что потенциально снижает риск осложнений и улучшает прогноз заболеваний при рациональном применении накопленного опыта.

В 2025 г. были обновлены клинические рекомендации по идиопатической подагре. В статье рассмотрены основные подходы к назначению симптоматической терапии, направленной как на устранение острых приступов артрита, так и на предотвращение последующих обострений подагрического артрита при назначении уратснижающей терапии.

Ключевые слова: подагра; клинические рекомендации; противовоспалительная терапия; нестероидные противовоспалительные препараты; колхицин; глюкокортикоиды.

Контакты: Мария Николаевна Чикина; Maria.sorokvasha@yandex.ru

Для цитирования: Чикина МН, Елисеев МС, Кузьмина ЯИ. Как использовать новые клинические рекомендации «Идиопатическая подагра»: общие принципы симптоматической терапии. Современная ревматология. 2025;19(6):98–103 <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-98-103>

How to use the new clinical guidelines “Idiopathic gout”: general principles of symptomatic treatment Chikina M.N., Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I.

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

Clinical guidelines are a key tool in practical medicine; their primary purpose is to improve the effectiveness of treatment for somatic diseases. The guidelines systematize research data concerning various therapeutic options and regimens, as well as the efficacy and safety of medicinal products, which potentially reduces the risk of complications and improves disease outcomes when accumulated experience is applied rationally. In 2025, the clinical guidelines for idiopathic gout were updated. This article discusses the main approaches to prescribing symptomatic therapy aimed both at alleviating acute arthritis attacks and at preventing subsequent gout flares during the initiation of urate-lowering therapy.

Keywords: gout; clinical guidelines; anti-inflammatory therapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; colchicine; glucocorticoids.

Contact: Maria Nikolaevna Chikina; Maria.sorokvasha@yandex.ru

For citation: Chikina MN, Eliseev MS, Kuzmina YaI. How to use the new clinical guidelines “Idiopathic gout”: general principles of symptomatic treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):98–103 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-98-103>

Клинические рекомендации представляют собой фундаментальный инструмент в сфере медицинской практики, оказывающий значительное влияние на эффективность лечения различных соматических заболеваний. Их разработка и внедрение в практику являются критически важными для обеспечения качественного и научно обоснованного подхода к лечению патологических состояний. Благодаря систематизации и обобщению современных научных данных клинические рекомендации способствуют достижению опти-

мального контроля над заболеванием и минимизации риска осложнений.

В 2025 г. Минздравом России была одобрена обновленная редакция клинических рекомендаций по идиопатической подагре [1], отличающаяся от предшествующей версии 2018 г. рядом значимых изменений [2]. Одной из ключевых инноваций стало обязательное использование УЗИ суставов в качестве диагностического метода, что обусловлено его высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении харак-

терных для подагры структурных изменений. В дополнение к этому впервые в перечень диагностических методов была внесена двухэнергетическая компьютерная томография, обеспечивающая более точную визуализацию кристаллов уратов в костных и мягкотканых структурах.

Особое внимание в обновленных клинических рекомендациях уделяется необходимости выявления сопутствующих заболеваний, оказывающих существенное влияние на прогноз и течение идиопатической подагры. В частности, подчеркивается важность диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, хронической патологии почек и метаболических нарушений, таких как сахарный диабет (СД) и дислипидемия. Комплексный подход к оценке состояния пациента позволяет оптимизировать терапевтические стратегии и минимизировать риск развития осложнений, связанных с прогрессированием подагры. Этот подход используется также в клинических рекомендациях EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [3] и ACR (American College of Rheumatology) [4].

Наиболее частой причиной обращения пациента с предполагаемым диагнозом «подагра» служит острая боль, которая является основным клиническим проявлением заболевания, и порой даже до верификации диагноза отмечается необходимость в назначении адекватной симптоматической терапии, направленной на купирование боли и воспаления в суставе.

В данной статье обсуждаются основные принципы назначения симптоматической терапии, направленной как на купирование острого приступа артрита, так и на профилактику приступов, ассоциированных с инициацией уратснижающей терапии (УСТ).

Общие принципы терапии

Подагра характеризуется внезапными, мучительно болезненными рецидивами приступов артрита. Пациенты часто обращаются за неотложной помощью, но не всегда могут быстро ее получить. При этом известно, что максимально раннее применение противовоспалительных средств, особенно в первые сутки приступа, значительно улучшает результаты лечения. Например, колхицин наиболее эффективен, если его принять в первые 12 ч после начала приступа подагрического артрита [5]. Согласно клиническим рекомендациям, откладывать назначение препаратов для купирования приступа артрита нельзя, кроме того, в дальнейшем, при повторении подобных эпизодов больные должны быть обучены навыкам самостоятельного лечения и могут начинать его, не дожидаясь визита к врачу и его одобрения. Тем не менее исходно выбор рекомендуемого с этой целью препарата и схемы лечения должен быть исключительно уделом врача. Важно также объяснить пациентам, что устранение боли и признаков воспаления – не единственное направление терапии, основной акцент должен быть сделан на УСТ.

Известно, что большая часть пациентов с подагрой имеет сопутствующие заболевания, такие как СД 2-го типа, сердечно-сосудистая патология, хроническая болезнь почек (ХБП) и др., поэтому необходимо тщательное обследование с использованием данных анамнеза, результатов последних инструментальных и лабораторных методов, чтобы минимизировать возможность ошибочного назначения того или иного лекарственного средства при наличии противопоказаний к его приему.

Таким образом, начинать симптоматическое лечение приступа подагрического артрита следует как можно раньше с

учетом имеющихся противопоказаний и риска развития нежелательных явлений (НЯ), но в дальнейшем, при получении положительного опыта применения, следует обучить пациента использовать опробованную схему терапии самостоятельно.

Особенности назначения отдельных препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Препараты этой группы имеют максимально широкую доказательную базу успешного применения при приступах подагрического артрита [6]. Любой НПВП следует назначать в максимально допустимой дозе и выбирать тот препарат, который обладает одновременно выраженным и быстрым анальгетическим эффектом. Клинические рекомендации не содержат перечня всех зарегистрированных в Российской Федерации НПВП, указаны лишь наиболее изученные именно при подагре препараты этой группы.

На первом месте в этом списке стоит нимесулид, зарегистрированный в нашей стране 25 лет назад. Нимесулид – сульфонанилид, в химической структуре которого имеются два ароматических кольца и метилсульфониловая группа. Особенности химической формулы делают нимесулид более безопасным для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по сравнению с другими НПВП благодаря наличию у него высокого рКа (6,5) и умеренной липофильности, что снижает риск поражения ЖКТ. Кроме того, нимесулид преимущественно блокирует циклооксигеназу 2 (ЦОГ2). Так, по данным F. Bradbury [7], при назначении нимесулида НЯ со стороны ЖКТ возникают в 1,5 раза реже, чем при использовании диклофенака. Исследование более 10 тыс. случаев НЯ показало, что НЯ со стороны ЖКТ при приеме нимесулида встречаются лишь у 1 из 10 пациентов. Это в 2,1 раза реже, чем при использовании кетопрофена, и значительно реже, чем при назначении диклофенака [8]. Учитывая хороший профиль безопасности препарата в отношении функции почек, его доза может быть максимальной у пациентов с ХБП вплоть до 4-й стадии.

А.Е. Каратеев [9] проанализировал 21 клиническое исследование, в котором сравнивалась частота НЯ нимесулида и других НПВП. Оценены данные 1590 больных, принимавших нимесулид, и 529 пациентов, получавших другие НПВП. Оказалось, что риск развития язвенной болезни на фоне лечения нимесулидом был в 6,6 раз ниже, чем при использовании других НПВП. Вероятность отмены нимесулида из-за НЯ составила 1,4%, других НПВП – 2,3%.

Нимесулид также оказывает благоприятное метаболическое действие. Исследования *in vivo* показали, что он улучшает чувствительность к инсулину и снижает толерантность к глюкозе за счет ингибирования транспорта нейтральных аминокислот в кишечнике и почках [10].

Интересно, что нимесулид – единственный НПВП, который способен препятствовать проникновению вируса SARS-CoV-2 в клетку [11]. Этот вирус взаимодействует с рецептором, который представляет собой комплекс, состоящий из двух белков: ACE2 и V0AT1. Белок ACE2 связывается с вирусным белком, а V0AT1, являющийся переносчиком плазматической мембраны, укрепляет этот комплекс и обеспечивает дальнейшую транспортировку вируса внутрь клетки. Нимесулид блокирует функцию V0AT1, что препятствует взаимодействию вируса с ACE2 и, следовательно, проникновению его в клетку.

Нимесулид отличается быстрым достижением максимальной концентрации и столь же быстрым началом действия

[12]. Уже через 30 мин после первого приема концентрация нимесулида достигает 25–80% максимальной [13], а боль уменьшается в течение 15–30 мин, что делает препарат эффективным при лечении острой боли различной этиологии [14–16]. Безусловно, имеет значение и форма выпуска препарата: нимесулид в форме саше обеспечивает более быстрое снижение боли и купирование артрита при подагре по сравнению как с диклофенаком, так и с таблетированной формой нимесулида.

Колхицин. Одним из ключевых аспектов, определяющих возможность его назначения и выбор дозы, является оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, согласно клиническим рекомендациям, при снижении СКФ до <50 мл/мин/1,73м² максимально допустимая доза колхицина составляет 0,5 мг/сут, а при снижении до <35 мл/мин/1,73м² – не более 0,5 мг в 2–3 дня.

Токсическое действие колхицина обычно проявляется симптомами, напоминающими гастроэнтерит (диарея, тошнота и рвота). Часто это первые признаки отравления колхицином, которое может привести к серьезным последствиям, включая панцитопению, энцефалопатию, миопатию, а также недостаточность почек, печени или сердца [17–19]. Фармакокинетика колхицина опосредована двумя ключевыми ферментами: Р-гликопротеином, который отвечает за выведение препарата через пищеварительный тракт и почки, и СУР3А4, который участвует в метаболизме колхицина в печени. Ингибиторы Р-гликопротеина или СУР3А4, такие как циклоспорин, кларитромицин, верапамил или кетоконазол, могут повышать уровень колхицина в плазме крови и вызывать серьезные НЯ, поэтому крайне важно оценивать прием пациентами сопутствующих препаратов [20, 21]. Известно, что колхицин метаболизируется в печени [19] и пациентам с гепатоцеллюлярной недостаточностью применение препарата противопоказано, хотя соответствующих исследований не проводилось.

Кроме того, одним из основополагающих правил терапии колхицином является ее раннее начало, желательно в первые 12 ч после развития приступа. Начальная доза – 1 мг, а через час принимают еще 0,5 мг. В последующие дни доза препарата составляет по 0,5 мг 2–3 раза в сутки, в зависимости от тяжести артрита. При этом эффективность колхицина в низкой дозе (представленной выше и регламентируемой клиническими рекомендациями) не уступает таковой в высоких дозах, переносимость которых многократно хуже [22].

Глюкокортикоиды (ГК). Назначение ГК, по нашему мнению, оправдано в случае наличия НЯ и/или неэффективности НПВП либо колхицина. Особую осторожность при выборе препаратов данной группы надо проявлять у пациентов с нарушениями углеводного обмена (высокая частота СД 2-го типа и негативное влияние ГК на показатели гликемии были показаны в недавнем отечественном исследовании [23]), а также с артериальной гипертензией (АГ) и в целом с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Более чем у 70% пациентов с подагрой регистрируется АГ или иные заболевания ССС (половине больных с подагрическим артритом, получавших различные формы ГК в рандомизированном исследовании, в итоге потребовалась коррекция гипотензивной терапии, а более чем у 10% отмечалось снижение сегмента ST по данным электрокардиографии [24]). Наконец, у половины пациентов вскоре после отмены ГК

развивается синдром «рикошета» [25] и лечение приступа в таком случае, по сути, приходится начинать сначала.

Важно, что эффективность преднизолона при подагре доказана только для дозы 30–35 мг/сут (именно она указана в клинических рекомендациях и должна назначаться на 3–5 дней с последующим постепенным снижением и полной отменой), но даже в этой дозе она ничуть не превышает таковую максимальных доз стандартных НПВП [26].

Ингибиторы интерлейкина 1 (иИЛ1). Препараты данной группы, согласно клиническим рекомендациям, следует использовать лишь при неэффективности или плохой переносимости перечисленных выше лекарственных средств, в том числе их комбинаций, когда это возможно. Однако сам факт наличия ИЛ1 существенно расширяет арсенал симптоматической терапии благодаря возможности их назначения пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском. Тем не менее необходимо учитывать вероятность развития инфекционных заболеваний. Канакинумаб применяется в дозе 150 мг однократно, в отличие от анакинры, которая используется off-label по 100 мг ежедневно. Решение о проведении такой терапии должен принимать только ревматолог, имеющий опыт использования генно-инженерных биологических препаратов.

Таким образом, при назначении НПВП следует отдавать предпочтение препаратам, оказывающим максимально быстрое анальгетическое и противовоспалительное действие, таким как нимесулид. При этом дозы НПВП должны быть максимально допустимыми. Колхицин необходимо назначать в низких дозах и избегать его сочетания с циклоспорином, кларитромицином, верапамилом или кетоконазолом. ГК в любой форме желательнее рассматривать как препараты «резерва», точная доза преднизолона должна соответствовать указанной в клинических рекомендациях (30–35 мг/сут). Если эффект НПВП, колхицина и ГК недостаточен, следует обсуждать возможность назначения иИЛ1.

Особенности проведения профилактической противовоспалительной терапии

Прием любых препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты (МК) в крови, независимо от механизма их действия (аллопуринол, фебуксостат, пегуриказа, бензобромарон), приводит к увеличению частоты приступов артрита в первые месяцы лечения [27]. Чтобы снизить риск обострений у больных подагрой, рекомендуется сочетать уратснижающие препараты с профилактической противовоспалительной терапией. Для этого рекомендовано использовать НПВП, колхицин или ГК в низких терапевтических дозах в среднем в течение 6 мес. Это требование, изложенное в клинических рекомендациях, является одним из условий скорейшего достижения ремиссии подагры.

Колхицин. Его способность уменьшать вероятность приступов артрита при инициации УСТ изучена наиболее полно. G. C. Borstad и соавт. [27] исследовали эффективность низких доз колхицина для профилактики острых приступов подагрического артрита у 43 пациентов, получавших аллопуринол. Пациенты были разделены на две группы: в одной назначали колхицин 0,6 мг дважды в сутки, в другой – плацебо. Наблюдение длилось 6 мес. Результаты показали, что при использовании колхицина у пациентов возникло значительно меньше приступов артрита (0,52 против 2,91 в месяц; $p=0,008$) и они испытывали менее выраженную боль по визуальной аналоговой шкале (3,64 против 5,08 см; $p=0,018$). Колхицин



Алгоритм применения профилактической противовоспалительной терапии
 Algorithm for the use of prophylactic anti-inflammatory therapy

НПВП, то для профилактики лучше использовать меньшие дозы.

ГК. При невозможности назначения колхицина и НПВП следует рассмотреть целесообразность приема низких доз ГК (преднизолон по 7,5 мг/сут). Исследований эффективности низких доз ГК для профилактики артрита недостаточно. Работа J. Yu и соавт. [31] является первым и пока единственным сравнительным анализом эффективности колхицина и ГК в начале УСТ. В исследование было включено 273 пациента с артритом, принимавших фебуксостат, колхицин или ГК для профилактики приступов. Средняя суточная доза фебуксостата была одинаковой (41,67–42 мг/сут). Целевой уровень МК был достигнут во всех группах. Серьезных НЯ не зафиксировано. Выявлен 271 приступ артрита: 46 – в группе колхицина, 47 – в группе ГК и 178 – в контрольной группе. Интенсивность боли была ниже при назначении ГК.

хорошо переносился, но вызывал диарею чаще, чем плацебо (38% против 4,5%). Согласно нашим данным, 54% пациентов, принимавших колхицин, не имели приступов артрита, по сравнению с 19% пациентов, не использовавших профилактическую противовоспалительную терапию ($p=0,004$), а НЯ на фоне применения колхицина были зарегистрированы всего в 3% случаев [28].

Назначать колхицин для профилактики рекомендовано в низкой дозе (0,5–1,0 мг/сут), что способствует снижению риска развития НЯ и достаточно для получения хорошего противовоспалительного эффекта.

НПВП. В случае плохой переносимости или неэффективности колхицина используются низкие терапевтические дозы НПВП. По нашим данным, при их приеме у 70% пациентов не было ни одного приступа артрита на протяжении 6 мес наблюдения [29]. К сожалению, исследований, направленных на сравнение эффективности различных препаратов из группы НПВП у пациентов с подагрой, не проводилось. Данные, подтверждающие эффективность и безопасность длительного приема НПВП для профилактики приступов артрита при подагре, немногочисленны, но убедительны [30].

Выбор конкретного препарата осуществляется с учетом данных о наличии патологии со стороны ЖКТ и ССС. Пациентам с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ следует либо назначать селективные ингибиторы ЦОГ2, либо комбинировать НПВП с ингибиторами протонной помпы. Если короткий курс терапии для купирования приступа артрита требует применения высоких доз

и зарубежных исследований нами был разработан и успешно опробован алгоритм применения профилактической противовоспалительной терапии при назначении уратснижающих препаратов (см. рисунок). Эта схема легла в основу формирования основных тезисов клинических рекомендаций.

Таким образом, профилактическую противовоспалительную терапию при инициации УСТ следует проводить в течение 6 мес всем пациентам, не имеющим абсолютных противопоказаний. Предпочтение следует отдавать колхицину в дозе 0,5–1,0 мг/сут, в случае плохой переносимости или при наличии противопоказаний необходимо рассмотреть возможность назначения НПВП в минимальной терапевтической дозе, при их непереносимости или ограничениях к применению использовать преднизолон по 7,5 мг/сут.

Заключение

Боль часто мешает лечению, снижая его эффективность и ухудшая качество жизни. Проблема оптимизации фармакотерапии приступов острого подагрического артрита требует комплексного подхода к выбору лекарств с учетом индивидуальных особенностей пациента. В новых клинических рекомендациях акцентируется внимание на выборе препаратов с оценкой их характеристик и НЯ, а среди наиболее эффективных и одновременно безопасных средств выделяется нимесулид, особенно в виде растворимой формы. Помимо этого, рациональные действия врача при применении симптоматических препаратов как для лечения, так и для профилактики приступов острого артрита во многом определяют веру пациента в успех лечения и его приверженность терапии.

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

1. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/936_1
2. https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_174/?ysclid=mfw8j4g64i602371301
3. Mandl P, D'Agostino MA, Navarro-Compan V, et al. 2023 EULAR recommendations on imaging in diagnosis and management of crystal-induced arthropathies in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2024 May 15;83(6):752-759. doi: 10.1136/ard-2023-224771.
4. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun; 72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180.
5. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039-2052. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9.
6. van Durme CM, Wechalekar MD, Landewe RB, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 9;12(12):CD010120. doi: 10.1002/14651858.CD010120.pub3.
7. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004 Oct;(144):27-32. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.027_e.x.
8. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081-90. doi: 10.2165/00002018-200124140-00006.
9. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нimesулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89-95. Каратеев АЕ. The Russian experience in the use of nimesulide: clinical trials review. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89-95. (In Russ.).
10. Johrapurkar A, Kshirsagar S, Patel V, et al. In vivo antidiabetic activity of nimesulide due to inhibition of amino acid transport. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022 Jan; 130(1):35-43. doi: 10.1111/bcpt.13670.
11. Scalise M, Indiveri C. Repurposing Nimesulide, a Potent Inhibitor of the B0AT1 Subunit of the SARS-CoV-2 Receptor, as a Therapeutic Adjuvant of COVID-19. *SLAS Discov*. 2020 Dec;25(10):1171-1173. doi: 10.1177/2472555220934421.
12. Кудяева ФМ, Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонова ВА. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нimesулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. *Терапевтический архив*. 2007;(5):35-40. Kudaeva FM, Eliseev MS, Barskova VG, Nasonova VA. Comparison of the time to analgesic and anti-inflammatory effect in the treatment of gouty arthritis with nimesulide and sodium diclofenac. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007;(5):35-40. (In Russ.).
13. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Oct;35(4):247-74. doi: 10.2165/00003088-199835040-00001.
14. Bianchi M, Brogginini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002 Jul; (128):11-9.
15. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006 Aug;14(3-4):120-37. doi: 10.1007/s10787-006-1505-9.
16. Pulkkinen M. Nimesulide in dysmenorrhoea. *Drugs*. 1993;46 Suppl 1:129-33. doi: 10.2165/00003495-199300461-00028.
17. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010 Jun; 48(5):407-14. doi: 10.3109/15563650.2010.495348.
18. Wason S, Mount D, Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig*. 2014 Dec; 34(12):845-55. doi: 10.1007/s40261-014-0238-6.
19. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiaccio JL, et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2226-37. doi: 10.1002/art.30389.
20. Hansten PD, Tan MS, Horn JR, et al. Colchicine Drug Interaction Errors and Misunderstandings: Recommendations for Improved Evidence-Based Management. *Drug Saf*. 2023 Mar;46(3):223-242. doi: 10.1007/s40264-022-01265-1.
21. Stamp LK, Horsley C, Karu LT, et al. Colchicine: the good, the bad, the ugly, and how to minimise the risks. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Nov 29;kead625. doi: 10.1093/rheumatology/kead625.
22. McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, et al. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 26; 8(8):CD006190. doi: 10.1002/14651858.CD006190.pub3.
23. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. *Современная ревматология*. 2022;16(1):52-59. Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):52-59. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-52-59.
24. Федорова АА, Барскова ВГ, Якунина ИА, Насонова ВА. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть I – предикторы эффективности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(3):62-67. Fedorova AA, Barskova VG, Yakunina IA, Nasonova VA. Short course of glucocorticoids in patients with protracted and chronic gouty arthritis. Part I – predictors of therapy efficacy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2008;46(3):62-67. (In Russ.).
25. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):331-4.
26. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1854-60. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60799-0.
27. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2429-32.
28. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования). *Современная ревматология*. 2021;15(4):50-55. Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during urate-lowering therapy (results of a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):50-55. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-50-55.
29. Чикина МН. Разработка и применение алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой. *Дисс. канд. мед. наук*. Москва: ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 2023. 108 с. Chikina MN. Development and application of an algorithm for urate-lowering and prophylactic anti-inflammatory therapy in patients with gout. *Diss. cand. med. sci.* Moscow: V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 2023. 108 p.
30. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760-766. Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(6):760-766 (In Russ.).
31. Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018 Mar;28(2):339-344. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.09.2025/19.11.2025/24.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» №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.

The article was prepared within the framework of the basic research project “Development of approaches to the phenotyping of autoinflammatory degenerative rheumatic diseases based on a comparative study of biochemical, immunological, and genetic factors associated with the state of bone, cartilage, muscle, and adipose tissues”, №. 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.

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Кузьмина Я.И. <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>

Смертность от ревматоидного артрита в разных странах

Плахова А.О.¹, Сороцкая В.Н.¹, Вайсман Д.Ш.²

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, Тула;
²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва
¹Россия, 300012, Тула, просп. Ленина, 92; ²Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

Ревматоидный артрит (РА) по-прежнему связан с более высоким риском смертности, чем в общей популяции. Прогноз при РА определяется не столько хроническим артритом, сколько коморбидными заболеваниями. В статье представлены данные о распространенности и структуре сопутствующих заболеваний, а также о причинах смерти у пациентов с РА в разных странах. Показаны различия в профиле коморбидности и смертности у пациентов с РА в европейских, азиатских и африканских странах.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; смертность; коморбидность; сопутствующие заболевания.

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

Для цитирования: Плахова АО, Сороцкая ВН, Вайсман ДШ. Смертность от ревматоидного артрита в странах мира. Современная ревматология. 2025;19(6):104–108. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-104-108>

Rheumatoid arthritis mortality in different countries

Plakhova A.O.¹, Sorotskaya V.N.¹, Vaisman D.Sh.²

¹Tula State University, Medical Institute, Tula; ²Russian Research Institute of Health, Ministry of Health of Russia, Moscow
192, Lenina Avenue, Tula 300012, Russia; 211, Dobrolyubova Street, Moscow 127254, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) remains associated with a higher risk of mortality compared to the general population. The prognosis in RA is determined not so much by chronic arthritis as by comorbid diseases. The article presents data on the prevalence and structure of comorbid conditions, as well as the causes of death in patients with RA in different countries. Differences in comorbidity profiles and mortality among RA patients in European, Asian, and African countries are shown.

Keywords: rheumatoid arthritis; mortality; comorbidity; concomitant diseases.

Contact: Anzhela Oktaevna Plakhova; Angela.Alieva.89@mail.ru

For citation: Plakhova AO, Sorotskaya VN, Vaisman DSh. Rheumatoid arthritis mortality in different countries. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):104–108 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-104-108>

В последние годы долгосрочный прогноз у пациентов с ревматоидным артритом (РА) значительно улучшился благодаря тактике лечения до достижения цели (Treat-to-Target, T2T), основанной на ранней диагностике болезни и возможностях современной фармакотерапии [1]. Тем не менее результаты большинства исследований показывают, что при РА риск смерти остается более высоким, чем в общей популяции.

Представляет интерес сравнительный анализ исходов РА, а также причин смерти у пациентов с этим заболеванием на современном этапе в зарубежных странах, что явилось целью настоящей работы.

В 2020 г. в мире было зарегистрировано около 38 300 смертей от РА (95% доверительный интервал, ДИ 33 500–44 000), при этом стандартизированный по возрасту коэффициент смертности (age-standardized mortality rate, ASMR) составил 0,5 (95% ДИ 0,4–0,5) на 100 тыс. [2]. Показатели ASMR неоднородны в разных регионах мира, прослеживается разрыв

между странами с высоким и низким уровнем экономического развития, за некоторым исключением (см. таблицу).

Низкий уровень ASMR зарегистрирован в странах Северной Америки (0,4), Европы (0,2–0,4), Азиатско-Тихоокеанском регионе (0,4), а наименьшие показатели – в странах Ближнего Востока (0,1) и Северной Африки (0,1). Самый высокий уровень ASMR отмечен в Центральной Америке (1,0), странах Южной Азии (0,8), на юге Африки (0,7) и в Андском регионе Латинской Америки (0,7). Такая ситуация обусловлена рядом факторов. В работе E.R. Sogiano и соавт. [3] отражены основные клинические проблемы в ведении пациентов с РА в странах Латинской Америки: нехватка врачей-ревматологов, особенно в сельской местности, перебои в поставках базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Государственная политика в сфере здравоохранения в Латинской Америке неоднородна: бесплатная медицинская помощь и льготное лекарственное обеспечение доступны

ASMR на 100 тыс. в разных регионах мира [2]
Age-standardized mortality rate (ASMR) per 100,000 in different regions of the world [2]

Регион	ASMR
Страны Северной Америки	0,4
Страны Карибского бассейна	0,5
Андский регион Латинской Америки	0,7
Центральный регион Латинской Америки	1,0
Южные регионы Латинской Америки	0,5
Западная Европа	0,4
Центральная Европа	0,2
Восточная Европа	0,4
Центральная Азия	0,2
Южная Азия	0,8
Юго-Восточная Азия	0,5
Азиатско-Тихоокеанский регион с высоким уровнем дохода (Япония, Южная Корея, Сингапур, Бруней)	0,4
Ближний Восток	0,1
Северная Африка	0,1
Южная Африка к югу от Сахары	0,7
Австралия	0,5

только в некоторых странах [4]. Наблюдается низкая комплаентность, которая в большой степени связана с низким доходом и недостаточным уровнем образования населения. Усложняет лечение РА и высокая распространенность таких инфекций, как туберкулез, болезнь Шагаса и лихорадка денге.

Аналогичная ситуация прослеживается в странах Африки и Южной Азии. Исторически в Африке, особенно в странах к югу от Сахары, ревматическим заболеваниям не уделялось должного внимания, возможно, из-за распределения основных ресурсов на борьбу с инфекционными заболеваниями и сокращения продолжительности жизни населения в целом [5]. В настоящее время ведущие клинические проблемы в Южной Африке – поздняя диагностика РА, нехватка ревматологов и недостаточная подготовка врачей общей практики. В большинстве случаев для лабораторной диагностики используется только СОЭ, поскольку, такие серологические маркеры, как СРБ, ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, практически недоступны. Лечение БПВП в большинстве случаев прерывается по разным причинам: отсутствие лекарств в аптеке, низкие доходы и нежелание пациентов лечиться традиционными методами, отказ от повторных визитов к врачу [6].

Известно, что в Индии широко развита частная медицина. Но получать специализированную помощь в ревматологических отделениях частных многопрофильных клиник, включая лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), может только небольшой процент городских жителей, учитывая, что медицинская страховка покрывает

лишь часть расходов. Пациенты с низким доходом, как правило, не обращаются за медицинской помощью [7].

Высокая смертность пациентов с РА обусловлена в первую очередь системным воспалением, способствующим возникновению коморбидных заболеваний, а также более тяжелым течением сопутствующей патологии. Так, в настоящее время РА рассматривается как самостоятельный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых катастроф. Вместе с тем наличие сопутствующих заболеваний влияет на течение и исходы РА, поэтому РА необходимо рассматривать в рамках мультиморбидности.

По данным исследования, проведенного в России, среднее число хронических заболеваний у 1 пациента с РА составило 6,5, а индекс мультиморбидности – 2,5 [8]. Эти факторы могут влиять на активность РА, прогрессирование воспаления, стать препятствием для оптимального контроля заболевания и повышать риск смерти [9].

Анализ структуры коморбидных заболеваний и причин смерти больных РА в разных регионах мира позволил выявить общие тенденции и некоторые различия. На всех континентах у пациентов с РА регистрировался высокий уровень коморбидности. В странах Северной Америки и Европы среди причин смерти пациентов с РА преобладали сердечно-сосудистые заболевания.

В исследовании канадских ученых, которое проходило с 2000 по 2013 г., было включено 87 114 пациентов с РА и 348 456 лиц, сопоставимых по возрасту и полу, из общей популяции Онтарио (контрольная группа) [10]. В общей сложности 11 778 (14%) пациентов с РА и 32 472 (9%) пациента контрольной группы умерли за исследуемый период, при этом смертность составила 13,5 и 9,3% соответственно (см. рисунок). В обеих группах регистрировался высокий уровень коморбидности с преобладанием в группе РА. Наиболее частыми были: гипертоническая болезнь, бронхообструктивные заболевания легких, инфаркт миокарда, хроническая и острая почечная недостаточность. У пациентов, умерших от РА, болезни системы кровообращения имелись в 29% случаев, злокачественные новообразования – в 26%, респираторные заболевания – в 12%. Аналогичные показатели коморбидных заболеваний зарегистрированы у пациентов с РА в Северной Европе, в частности в Норвегии: сердечно-сосудистые заболевания – 36%, злокачественные новообразования – 24%, респираторные заболевания – 10% [11].

Влияние системного воспаления при РА на раннее развитие и прогрессирование атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) хорошо изучено. В то же время частота не ишемических болезней сердца у пациентов с РА также высока [12, 13]. Активные воспалительные процессы в сердце могут приводить к чрезмерному фиброзу миокарда, способствовать систолической и диастолической дисфункции и развитию жизнеугрожающих аритмий [14]. Кроме того, выявлено воздействие провоспалительных цитокинов на электрофизиологические процессы в сердце и нарушение проводимости [15].

В Италии в 2010–2015 гг. проведено крупное исследование смертности от конкретных причин у пациентов с РА в возрасте от 20 до 89 лет (n=16 098). Установлено, что наиболее частыми коморбидными заболеваниями у умерших от РА, как и в предыдущем исследовании, были болезни системы кровообращения (36,6%), новообразования (24,2%) и болезни

органов дыхания (8,3%) [16]. За исследуемый период в 2142 медицинских свидетельствах о смерти (МСС) диагноз РА как первоначальная причина смерти значился в 130 случаях (смертность составила 6%), во всех остальных МСС РА был указан как прочая причина смерти. У пациентов с РА наблюдалось повышение риска смертности на 42% по сравнению с таковым в общей популяции.

Высокий риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА по сравнению с общей популяцией подтвержден в ряде крупных работ [17, 18]. В когортном исследовании во Франции основными коморбидными заболеваниями у пациентов с РА, как и в соседних западных странах, были болезни сердечно-сосудистой системы (27%), злокачественные новообразования (22,7%) и болезни органов дыхания (10,5%) [19].

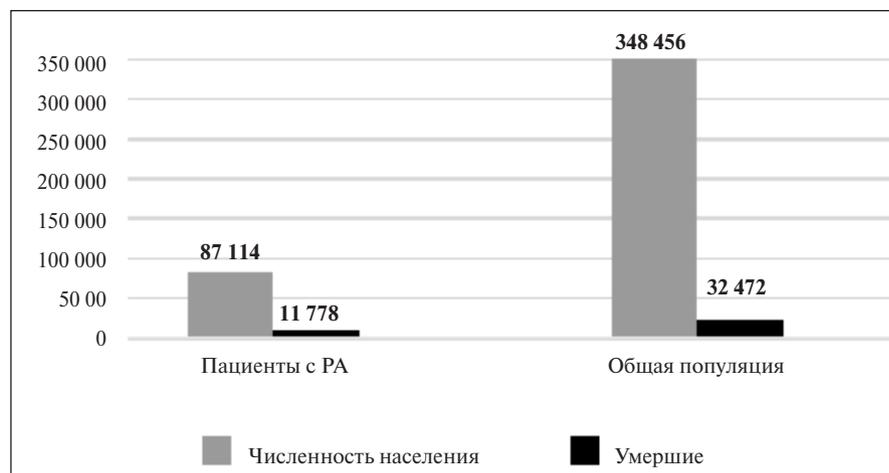
Данные о смертности от РА в азиатских популяциях немногочисленны, но представляют интерес, поскольку могут демонстрировать иной профиль причин смерти по сравнению с западными странами. Так, по данным А. Nakajima и соавт. [20], в Японии у 7926 пациентов с РА было зарегистрировано 289 смертей, при этом у умерших пациентов чаще встречались неопластические (24,2%) и респираторные (24,2%), а не сердечно-сосудистые заболевания (7,6%).

В общенациональное популяционное исследование в Корее (2011–2016 гг.) вошло 79 352 больных РА, из них 6404 умерли. Основной коморбидной патологией были злокачественные новообразования (19,5%), респираторные (19,1%), сердечно-сосудистые (18,8%) заболевания, системные заболевания соединительной ткани (9,5%) и инфекции (6,1%) [21].

Интересно, что ASMR у пациентов, получавших ГИБП, был выше, чем у тех, кто их не использовал (1,82 против 1,50), возможно, из-за более высокой активности РА, большего количества сопутствующих заболеваний или позднего назначения такого лечения. Последнее подтверждается данными корейских ученых, которые показали, что терапия ГИБП снижает уровень смертности при РА [22]. Доля выживших среди пациентов, ранее получавших ГИБП, была выше, чем в отсутствие такого лечения (97,6% против 89,6%; $p < 0,05$).

Высокая распространенность сопутствующих заболеваний при РА отмечена и в Китае [23]. По данным китайского регистра РА, доля сердечно-сосудистых заболеваний составила 2,2%, остеопороза – 1,7%, злокачественных новообразований – 0,6%, однако в этой работе не оценивался уровень коморбидности по другим органам и системам. Пожилой возраст и длительность заболевания ассоциировались с высоким уровнем коморбидности у пациентов обоего пола, при этом преобладали сердечно-сосудистые заболевания у мужчин и остеопороз у женщин.

Данных о коморбидности и смертности пациентов с РА в Африке крайне мало, тем не менее прослеживаются различия в профиле причин смерти по сравнению с европейскими и азиатскими странами. В работе L. Vikash и соавт. [24] представлен ретроспективный анализ историй болезни 500 чер-



Смертность пациентов с РА и в общей популяции Онтарио с 2000 по 2013 г.
Mortality of patients with RA and in the general population of Ontario from 2000 to 2013

нокожих пациентов из Южной Африки с РА длительностью ≥ 5 лет, наблюдавшихся у ревматолога в 1988–2014 гг. За исследуемый период умерли 37 из них. Примерно 70% пациентов имели тяжелую инвалидность, большинство получали нестероидные противовоспалительные препараты (98,8%), метотрексат (95,4%), другие БПВП, включая сульфасалазин, лефлуномид, хлорохин (93,0%), и низкие дозы перорального преднизолона (85,8%). Меньшую часть пациентов лечили ГИБП (3,6%).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были: артериальная гипертензия (70%), гиперхолестеринемия (47,4%), сахарный диабет 2-го типа (15,4%). Несмотря на это, инфаркт миокарда был зарегистрирован только у 3 (0,6%) пациентов и ни у одного из них не привел к смерти. У умерших пациентов значительно чаще встречались язвенная болезнь, застойная сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов, заболевания печени, серьезные инфекции и туберкулез [24]. Однако прочие причины смерти документированы лишь у половины умерших и были связаны с инфекцией: тяжелый сепсис ($n=4$), интестинальные заболевания легких ($n=3$), хроническая обструктивная болезнь легких с легочным сердцем ($n=2$), хроническая сердечная недостаточность ($n=2$), туберкулез с сепсисом ($n=1$), легочная эмболия с сепсисом ($n=1$), поражение печени, вызванное противотуберкулезными препаратами ($n=1$), посттуберкулезные бронхоэктазы с легочным сердцем ($n=1$), перфорация толстой кишки ($n=1$) и рак шейки матки ($n=1$).

Следует отметить, что в представленном исследовании, в отличие от европейских, туберкулез, а также вызванные им осложнения, включая тяжелый сепсис, были основной причиной смерти пациентов с РА. В то же время наиболее распространенными коморбидными заболеваниями оказались гипертоническая болезнь и гиперхолестеринемия.

Несмотря на высокую частоту традиционных факторов сердечно-сосудистого риска у чернокожих южноамериканцев, в том числе с РА, зафиксирована редкость ИБС. Эти результаты подчеркивают глобальные межэтнические различия в риске ИБС у пациентов с РА и позволяют сделать вывод, что наличие хронического аутоиммунного воспаления, в том числе высокой активности, не является достаточным условием

для развития атеросклероза и большую роль играет генетическая предрасположенность. В то же время, вероятно, тяжелые инфекции, включая туберкулез, прогрессируют более стремительно, чем кардиоваскулярные заболевания, и летальный исход от инфекционных осложнений наступает быстрее.

Крайне интересны данные о структуре смертности у пациентов с РА в Австралии, которая является страной с высоким уровнем дохода и универсальной системой здравоохранения, позволяющей всем пациентам получать ревматологическую помощь и субсидируемые методы лечения, включая ГИБП, через схему фармацевтических льгот. В исследование было включено 1895 пациентов с РА, из них 81% использовали ГИБП [25]. Из 245 пациентов с РА он был первоначальной причиной смерти в 20 (8,2%) случаях, среди других причин смерти преобладали новообра-

зования (n=61), болезни системы кровообращения (n=32), болезни органов дыхания (n=27) и болезни костно-мышечной системы (n=22).

Таким образом, за последние 30 лет во всем мире наблюдается тенденция к снижению уровня смертности от РА. Тем не менее у этих больных по-прежнему сохраняется более высокий риск смерти, чем в общей популяции. Показатели ASMR неоднородны в разных регионах мира, отмечается разрыв между странами с высоким и низким уровнем экономического развития, в то время как высокий уровень коморбидности регистрируется повсеместно. Выявлены различия в профиле коморбидности и смертности пациентов с РА в европейских, азиатских и африканских странах. В части стран Азии, Африки и Латинской Америки высокая смертность пациентов с РА обусловлена также рядом социально-экономических проблем.

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

- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
- GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Sep 25;5(10):e594-e610. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4.
- Soriano ER, Mysler E, Rios C, et al. Rheumatoid arthritis in Latin America: pharmacotherapy and clinical challenges. *Expert Opin Pharmacother*. 2024 Oct;25(15):2023-2033. doi: 10.1080/14656566.2024.2412247.
- Burgos Vargas R, Cardiel MH. Rheumatoid arthritis in Latin America. Important challenges to be solved. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar; 34 Suppl 1(Suppl 1):S1-3. doi: 10.1007/s10067-015-3048-1.
- Adelowo O, Mody GM, Tikly M, et al. Rheumatic diseases in Africa. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jun;17(6):363-374. doi: 10.1038/s41584-021-00603-4.
- Kolou M. Challenges of Rheumatoid Arthritis Management in Sub-Saharan Africa in the 21st Century. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*. 2023;13: 17-40. doi: 10.4236/ojra.2023.131003.
- Bagepally BS, Kumar SS, Sasidharan A, et al. Household catastrophic health expenditures for rheumatoid arthritis: a single centre study from South India. *Sci Rep*. 2023 Sep 16; 13(1):15385. doi: 10.1038/s41598-023-42623-y.
- Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. Современная ревматология. 2019;13(3):10-16. Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13 (3):10-16. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-10-16.
- Насонов ЕЛ, Гордеев АВ, Галушко ЕА. Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив. 2015; 87(5):4-9. Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):4-9. (In Russ.).
- Widdifield J, Paterson JM, Huang A, Bernatsky S. Causes of Death in Rheumatoid Arthritis: How Do They Compare to the General Population? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Dec;70(12):1748-1755. doi: 10.1002/acr.23548.
- Houge IS, Hoff M, Thomas R, et al. Mortality is increased in patients with rheumatoid arthritis or diabetes compared to the general population – the Nord-Trøndelag Health Study. *Sci Rep*. 2020 Feb 27;10(1):3593. doi: 10.1038/s41598-020-60621-2.
- Btyszczyk P, Szekanecz Z. Pathogenesis of ischaemic and non-ischaemic heart diseases in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020 Jan;6(1):e001032. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001032.
- Ребров АП. Поражение сердца у больных с ревматоидным артритом. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(1):15-19. Rebrov AP. Heart damage in patients with rheumatoid arthritis. *Yuzhno-Rossiiskii zhurnal terapevticheskoi praktiki*. 2022;3(1):15-19. (In Russ.).
- Plastiras SC, Moutsopoulos HM. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2021 Apr;10(1):17-25. doi: 10.15420/aer.2020.43.
- Sordillo PP, Sordillo DC, Helson L. Review: The Prolonged QT Interval: Role of Pro-inflammatory Cytokines, Reactive Oxygen Species and the Ceramide and Sphingosine-1 Phosphate Pathways. *In Vivo*. 2015 Nov-Dec;29(6):619-36.
- Ometto F, Fedeli U, Schievano E, et al. Cause-specific mortality in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36(4):636-642.
- Farhat H, Irfan H, Muthiah K, et al. Increased Risk of Cardiovascular Diseases in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Dec 8;14(12):e32308. doi: 10.7759/cureus.32308.
- Baviera M, Cioffi G, Colacioppo P, et al. Temporal trends from 2005 to 2018 in deaths and cardiovascular events in subjects with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Intern Emerg Med*. 2021 Sep;16(6):1467-1475. doi: 10.1007/s11739-020-02581-z.
- Pina Vegas L, Drouin J, Dray-Spira R, Weill A. Prevalence, mortality, and treatment of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of the French National Health Data System, 2010-2019. *Joint Bone Spine*. 2023 Jan;90(1):105460. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105460.
- Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, et al. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(5):360-7. doi: 10.3109/03009741003604542.
- Lee EE, Shin A, Lee J, et al. All-cause and cause-specific mortality of patients with rheumatoid arthritis in Korea: A nation-wide population-based study. *Joint Bone Spine*. 2022 Jan;89(1):105269. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105269.
- Lee YK, Ahn GY, Lee J, et al. Excess mortality persists in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2021 Mar;24(3): 364-372. doi: 10.1111/1756-185X.14058.

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

23. Jin S, Li M, Fang Y, et al. Chinese Registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Nov 15; 19(1):251. doi: 10.1186/s13075-017-1457-z.
24. Vikash L, Tikly M, Musenge E, Govind N. Comorbidities in Black South Africans with established rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2022 Jun;25(6):699-704. doi: 10.1111/1756-185X.14328.
25. Black RJ, Lester S, Tieu J, et al. Mortality estimates and excess mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Nov 2; 62(11):3576-3583. doi: 10.1093/rheumatology/kead106.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.04.2025/29.08.2025/03.09.2025

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.

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

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

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

Поражение кожи при классических моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Часть 1

Салугина С.О., Федоров Е.С., Торгашина А.В., Каледа М.И., Бекетова М.Ф.,
Суханина А.Ю.

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

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой гетерогенную группу состояний, патогенетически связанных с дисрегуляцией врожденного иммунитета и клинически характеризующихся повторяющимися эпизодами стерильного воспаления в вовлеченных органах при отсутствии инфекции, аллергии и высоких титров циркулирующих аутоантител либо аутореактивных Т-клеток. Подавляющее большинство моногенных АВЗ (mABZ) сопровождаются кожными высыпаниями, вариант которых обусловлен конкретным заболеванием и в определенной степени различными патогенетическими механизмами.

В первой части статьи представлены кожные характеристики наиболее часто встречающихся mABZ: семейной средиземноморской лихорадки (Familial Mediterranean Fever, FMF), ассоциированных с криопирином периодических синдромов (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS), периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, TRAPS), периодического синдрома с гипериммуноглобулинемией D / синдрома дефицита мевалонаткиназы (Periodic Syndrome with Hyperimmunoglobulinemia D / Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD). Поражение кожи при этих заболеваниях отражает системное воспаление, связанное с гиперпродукцией основного провоспалительного цитокина — интерлейкина (ИЛ) 1β. При других АВЗ (NLRC4-ассоциированное аутовоспалительное заболевание — NLRC4-Associated Autoinflammatory Disease; дефицит антагониста рецептора ИЛ36 — Deficiency of IL-36 Receptor Antagonist, DITRA) симптоматика зависит в основном от повышения уровня таких цитокинов, как ИЛ18, ИЛ36 и др., а также от активации сигнальных путей интерферона (интерферопатии). Разные патогенетические механизмы обуславливают разнообразие клинических фенотипов, в том числе кожных проявлений. Знание их особенностей помогает провести правильную диагностику, генетическое подтверждение диагноза, без которого в современных условиях невозможно точно идентифицировать эти редкие состояния, и подобрать соответствующее лечение. Особую вспомогательную функцию выполняет морфологическое исследование, которое необходимо использовать в сложных для диагностики ситуациях.

Ключевые слова: моногенные аутовоспалительные заболевания; семейная средиземноморская лихорадка; ассоциированные с криопирином периодические синдромы; периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли; периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D / синдром дефицита мевалонаткиназы; поражение кожи; нейтрофильная уртикария.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; rafon1@yandex.ru

Для цитирования: Салугина СО, Федоров ЕС, Торгашина АВ, Каледа МИ, Бекетова МФ, Суханина АЮ. Поражение кожи при классических моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Часть 1. Современная ревматология. 2025;19(6):109–116. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-109-116>

Skin involvement in classic monogenic autoinflammatory diseases. Part 1

*Salugina S.O., Fedorov E.S., Torgashina A.V., Kaleda M.I.,
Beketova M.F., Sukhanina A.Yu.*

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

Autoinflammatory diseases (AIDs) represent a heterogeneous group of conditions pathogenetically associated with dysregulation of innate immunity and clinically characterized by recurrent episodes of sterile inflammation in affected organs in the absence of infection, allergy, and high titers of circulating autoantibodies or autoreactive T cells. The overwhelming majority of monogenic AIDs (mAIDs) are accompanied by skin rashes, the type of which is determined by the specific disease and, to some extent, by differing pathogenetic mechanisms.

The first part of the article presents the cutaneous characteristics of the most common mAIDs: Familial Mediterranean fever (FMF), cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), periodic syndrome with hyperimmunoglobulinemia D / mevalonate kinase deficiency (HIDS/MKD). Skin involvement in these diseases reflects systemic inflammation associated with hyperproduction of the key pro-inflammatory cytokine interleukin (IL)-1β. In other AIDs, symptoms mainly depend on increased levels of cytokines such as IL-18, IL-36, etc. (NLRC4-associated autoinflammatory disease; deficiency of the IL-36 receptor antagonist — DITRA), as well as activation of interferon signaling pathways (interferonopathies). Different pathogenetic mechanisms determine the diversity of clinical phenotypes, including cutaneous manifestations. Knowledge of these features helps establishing a correct diagnosis, obtaining genetic confirmation (without which accurate identification of these rare conditions is impossible today) and selecting appropriate therapy. Pathological examination plays a special auxiliary role and should be used in diagnostically challenging situations.

Keywords: monogenic autoinflammatory diseases; Familial Mediterranean fever; cryopyrin-associated periodic syndromes; tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome; periodic syndrome with hyperimmunoglobulinemia D / mevalonate kinase deficiency; skin involvement; neutrophilic urticaria.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For citation: Salugina SO, Fedorov ES, Torgashina AV, Kaleda MI, Beketova MF, Sukhanina AYu. Skin involvement in classic monogenic autoinflammatory diseases. Part 1. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):109–116 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-109-116>

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой гетерогенную группу состояний, патогенетически связанных с дисрегуляцией врожденного иммунитета и клинически характеризующихся повторяющимися эпизодами стерильного воспаления в вовлеченных органах при отсутствии инфекции, аллергии и высоких титров циркулирующих аутоантител или аутореактивных Т-клеток [1–3]. Патогенетические механизмы развития воспаления при различных группах АВЗ имеют свои особенности. При классических моногенных АВЗ (МАВЗ), таких как семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS), периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, TRAPS), периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D / синдром дефицита мевалонаткиназы (Hyperimmunoglobulin D Syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD) и др., наблюдаются клинические проявления, отражающие системное воспаление, обусловленное гиперпродукцией основного провоспалительного цитокина – интерлейкина (ИЛ) 1 β [4]. Симптоматика при других АВЗ (NLRC4-ассоциированное аутовоспалительное заболевание – NLRC4-Associated Autoinflammatory Disease; дефицит антагониста рецептора ИЛ36 – Deficiency of IL-36 Receptor Antagonist, DITRA) тесно связана с повышением уровня ИЛ18, ИЛ36 и др. При ряде редких АВЗ, активно изучающихся во всем мире, болезнь развивается вследствие активации сигнальных путей интерферона (интерферонопатии). Разные пути формирования воспаления определяют тот или иной фенотип болезни.

Кожа – один из больших органов, вовлекаемых в патологический процесс при МАВЗ. Нередко первым врачом, к которому обращаются за помощью пациенты, становится дерматолог или аллерголог-иммунолог. Спектр кожных проявлений многообразен и зависит от формы АВЗ, описан в многочисленных публикациях как дерматологов, так и ревматологов [3, 5–11]. Для ряда АВЗ (например, CAPS, FMF и TRAPS) кожные проявления являются визитной карточкой и входят в перечень классификационных критериев [12, 13]. По данным литературы, от 12 до 47% больных с основными МАВЗ имели кожные симптомы. В. Monfort и соавт. [6] наблюдали 39% таких пациентов среди большой когорты больных (n=779) из регистра JIR. Наиболее частыми были рожеподобная эритема при FMF, уртикарная при CAPS (75–89%), эритема и периорбитальный отек при TRAPS. Разнообразие клинических, в том числе кожных, проявлений отчасти обусловлено особенностями патогенетических механизмов.

Имеются различные классификации МАВЗ в зависимости от вовлечения кожи. Одна из них, представленная в работе M.D. Kuawt Win Shwin и соавт. [14], включает 9 категорий:

- 1) макулопапулезные высыпания или воспалительные бляшки;
- 2) уртикарная сыпь;
- 3) пустулезные, пиогенные высыпания или нейтрофильный дерматоз;
- 4) панникулит или подкожные узлы;
- 5) васкулит или васкулопатия;
- 6) гиперкератоз;
- 7) гиперпигментация;
- 8) буллезное поражение;
- 9) афтозное поражение.

В ряде классификаций, в зависимости от преобладающего участия в патогенезе разных провоспалительных медиаторов, механизмы поражения кожи подразделяют на другие группы (табл. 1), некоторые из них будут представлены в первой части нашего обзора.

ИЛ1-обусловленные периодические лихорадочные синдромы: нейтрофильная уртикарная. CAPS

В основе инфламмосоматий лежит активация нейтрофилов – основной патогенетический механизм, связанный с избыточной экспрессией ИЛ1 β . Классическим проявлением и отражением этого процесса является кожная симптоматика, обозначаемая как «нейтрофильная уртикарная» [15]. Именно такими проявлениями наиболее ярко характеризуются CAPS. Они вызваны мутацией в гене *NLRP3* с аутосомно-доминантным наследованием и представлены тремя известными фенотипами: семейным холодовым аутовоспалительным синдромом / семейной холодовой крапивницей (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome / Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU); синдромом Макла–Уэллса (Muckle-Wells Syndrome, MWS) и хроническим младенческим нервно-кожно-артикулярным синдромом / хроническим младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID). В классификации АВЗ CAPS включена группа заболеваний, которые объединяет системное воспаление и уртикарные высыпания [4]. Другими проявлениями CAPS являются лихорадка, глазные симптомы (конъюнктивит, увеит, кератит), нейросенсорная тугоухость, патология центральной нервной системы (ЦНС), суставов [5, 10, 16, 17]. Характерно повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А). Частота поражения кожи при CAPS достигает 85–97% [6, 17], у 89% больных имеются уртикарные, у 16–26% – макулопапулезные элементы [17]. Высыпания могут развиваться в первые дни после рождения и в дальнейшем рецидивировать. У пациентов с FCAS низкая температура окружающей среды вызывает воспалительные приступы, которые проходят в течение нескольких часов (до 24–48 ч), в то время как крапивница у пациентов с MWS и NOMID, как

правило, не связана с холодом, появляется без видимых причин и может сопровождать пациентов на протяжении всей жизни. Поражения кожи носят интермиттирующий мигрирующий характер, не оставляют рубцов; тест с кубиком льда отрицательный. Эти высыпания трудно отличить от обычной холодовой крапивницы, крапивницы остро и хронического течения в связи с большим внешним сходством (рис. 1, а, б). Их также называют «псевдокрапивницей» [5, 7, 14, 18], поскольку при гистологическом исследовании, в отличие от истинной крапивницы, в дерме выявляются не привычные для аллергологов мастоцитоз и отек дермы, а периваскулярная и интерстициальная нейтрофильная воспалительная инфильтрация (рис. 2, а, б), которая также присутствует и в других органах [3, 10, 15]. Гистологические изменения эпидермиса отсутствуют. В сосочках дермы можно видеть легкий отек кожи и расширение поверхностных кожных капилляров без признаков васкулопатии или васкулита. Гистологические находки нейтрофильных инфильтратов в пораженной коже отличаются от таковых при классической крапивнице, при которой лимфоциты и эозинофилы являются преобладающими воспалительными клетками [3, 14, 19–21]. Часто наблюдается лейкоцитоклазия, но фибриноидный некроз в стенках сосудов кожи всегда отсутствует, что служит ключевым признаком при дифференциации CAPS от уртикарного васкулита. Кожного отека, типичного симптома хронической спонтанной крапивницы, также нет. Для обозначения таких изменений предложен термин «нейтрофильный уртикарный дерматоз», однако подобная картина присуща и системной красной волчанке (СКВ), и болезни Стилла взрослых (БСВ) [3, 20–22]. Помогают диагностике отсутствие зуда и ответа на антигистаминные препараты, а также наличие лихорадки, других характерных проявлений и острофазовой воспалительной активности. CAPS характеризуются распространенными высыпаниями, которые затрагивают практически все участки туловища, симметричны, иногда усиливаются при лихорадке, головной боли и выраженных общеконституциональных симптомах (вялость, утомляемость, снижение работоспособности). Редко высыпания могут быть ливедоподобными с аннулярными, эритематозными признаками. Иногда на месте высыпаний остается пигментация. Могут также отмечаться элементы, похожие на ангиоотеки. При морфологическом исследовании биоптатов выявляется поверхностный и глубокий периваскулярный смешанный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов вместе с нейтрофильным экринным гидраденитом [19].

Примером уртикарной экзантемы также может служить редкое мАВЗ – FCAS, вызванное мутацией гена *NLRP12*. По проявлениям оно напоминает FCAS, ассоциированный с мутацией в гене *NLRP3*. Появляющиеся на короткое время (до 24 ч) уртикарные высыпания сопровождаются лихорадкой, артралгиями, редко потерей слуха, повышением уровня острофазовых маркеров [23, 24].

ИЛ18/ИЛ1-связанные АВЗ

В группу нейтрофильной уртикарии входит NLRC4-ассоциированный аутовоспалительный синдром, обусловленный мутацией в гене *NLRC4*, Клинический симптомокомплекс представлен рецидивирующими атаками фебрильной лихорадки и системного воспаления (отмечаются плохое самочувствие, рвота, диарея), рецидивирующим синдромом ак-

тивации макрофагов (САМ), энтероколитом (воспалительное заболевание кишечника – ВЗК – со сверхранним началом). Клиническая картина САМ, обусловленная неконтролируемой активацией макрофагов, включает персистирующую лихорадку, высокие уровни ферритина, СРБ, трансаминаз, выраженную лимфаденопатию и гепатоспленомегалию, первоначально высокую, а потом резко падающую СОЭ, прогрессирующую панцитопению, гипертриглицеридемию, увеличение уровня Д-димера, ассоциированные с мультиорганной недостаточностью и высоким риском летального исхода. Пациенты с NLRC4-ассоциированным аутовоспалительным синдромом имеют экстремально высокий уровень ИЛ18 по сравнению с больными с другими АВЗ, на фоне которых также может развиваться САМ: ювенильный артрит с системным началом, БСВ. Патология кожи патогенетически также обусловлена гиперпродукцией цитокинов ИЛ18/ИЛ1. Кожные проявления NLRC4-ассоциированного аутовоспалительного заболевания, протекающего с САМ (NLRC4 Associated Macrophage Activation Syndrome, NLRC4-MAS), могут варьироваться и включают в себя мимолетную сыпь с дермографизмом и линейными эритемоподобными элементами [25, 26], у пациентов со вторым фенотипом наблюдаются высыпания по типу крапивницы и вспышки лихорадки, при этом проявления САМ и энтероколита отсутствуют [14, 27, 28]. У одних больных сыпь появляется не при каждой атаке, у других сохраняется постоянно, характеризуется дермографизмом. При гистологическом исследовании слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выявляются смешанный воспалительный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки и уменьшение ворсин [25–27].

Три других классических периодических лихорадочных синдрома (TRAPS, FMF, HIDS/MKD) также относятся к ИЛ1-зависимым заболеваниям, характеризуются неспецифическими пятнисто-папулезными высыпаниями (см. табл. 1). Однако каждый из этих синдромов все же имеет свои специфические кожные характеристики [5].

FMF ассоциирована с мутациями в гене *MEFV* с аутосомно-рецессивным наследованием, которые приводят к активации пириновой инфламмосомы и избыточной продукции ИЛ1 β . Заболевание встречается чаще других периодических лихорадок, преимущественно регистрируется у народов средиземноморского бассейна и прилегающих к нему территорий. Характеризуется короткими (до 72 ч) повторными эпизодами лихорадки, серозита (боль в животе, груди), артрита. У 13,1% пациентов с FMF отмечаются кожные изменения, у 10,8–40% во время атаки возникает рожеподобная эритема, чаще в области голеностопных, коленных суставов (рис. 3), иногда на лице и других частях тела, которая спонтанно исчезает за 2–3 дня [5, 15]. Данный симптом является фактором риска более тяжелого течения болезни, зависит от этнической принадлежности (21–46% турки, евреи, 3–8% арабы, армяне) и ассоциируется с частой мутацией *M694V*. У больных FMF могут быть также геморрагические (1,5–5%), эритематозные, розеолезные, уртикарные высыпания [7, 14, 17, 19]. FMF нередко сочетается с узелковым полиартериитом и IgA-ассоциированным васкулитом [7, 19]. Иногда отмечается локализованный мигрирующий отек в области лица, шеи, редко возникают псориазоподобные высыпания, узелки. Морфологические изменения в коже представлены отеком дермы с периваскулярной и интерстициальной инфильтрацией нейтрофилами и лимфоцитами [14, 28–30]. В

эпидермисе можно наблюдать умеренный гиперкератоз и акантоз [14].

Существует второй фенотип МАВЗ, ассоциированный с мутациями гена *MEFV*, — периодическое аутовоспалительное заболевание с нейтрофильным дерматозом (Periodic Auto-inflammation with Neutrophilic Dermatosi, PAAND) с преобладанием дерматологической симптоматики. Заболевание имеет аутомно-доминантный путь передачи (в отличие от классической FMF), связано с мутациями во втором экзоне гена, чаще всего p.S242R и p.E244S, и встречается в европейской и арабской популяциях. Дебют обычно наблюдается в раннем детском возрасте. Помимо рецидивирующей лихорадки, PAAND проявляется пустулезными акне, гнойным гидраденитом, гангренозной пиодермией и нейтрофильным панникулитом [28].

TRAPS — пациенты с этим синдромом характеризуются рецидивирующей лихорадкой, абдоминальной и суставной болью, артритом, плевритом, приступы иногда напоминают атаки при FMF, но, в отличие от последней, могут длиться от одной до нескольких недель. Развитие TRAPS связано с мутацией в гене рецептора I типа к фактору некроза опухоли α (*TNFRSF1A*), путь наследования аутомно-доминантный. Клинические проявления включают также конъюнктивит, периорбитальный отек, реже увеит и ириг. Характерно повышение СОЭ, уровня СРБ, фибриногена и других острофазовых маркеров, особенно в момент атаки. Аутоантитела (антиядерный фактор, ревматоидный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и др.) обычно отсутствуют. Кожные элементы при TRAPS имеются у 53–84% больных, по данным S. Hernandez-Ostiz и соавт. [19], — у 69–87%. Весьма характерный признак, который встречается в 40% наблюдений — болезненные мигрирующие эритемы, являющиеся отражением фасциита (рис. 4, а, б) [19]. Бляшка мигрирует от проксимальных к дистальным отделам, держится от нескольких минут до нескольких дней. Рожеподобная эритема встречается даже чаще, чем при FMF (в 18–31% случаев), и отчасти напоминает мигрирующую эритему [31].

Реже отмечается крапивница или генерализованная макулопапулезная, эритематозная сыпь, эти элементы могут сливаться в кольцевидные или серпигинозные бляшки, часто оставляя после себя значительные экхимозы. Кольцевидные высыпания характерны для TRAPS (рис. 4, в, г) и возникают даже чаще, чем эритема [32]. По данным J. Oldham и H.J. Lachmann [7], частота периорбитальной эритемы и отека вокруг глаз варьируется от 9 до 62% (рис. 4, д, е). При гисто-



Рис. 1. Кожные высыпания при CAPS: а — Muckle–Wells syndrome (MWS); б — chronic infantile onset neurologic cutaneous articular / neonatal onset multisystem inflammatory disease (CINCA/NOMID)¹

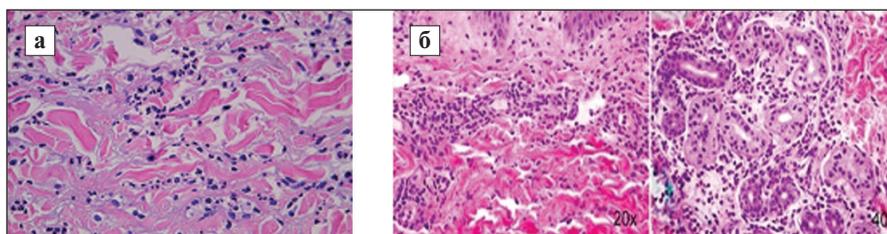


Рис. 2. Гистологическая картина при CAPS: а, б — плотный нейтрофильный периваскулярный и интерстициальный воспалительный инфильтрат без признаков васкулопатии или васкулита. В пораженной коже выявляются нейтрофильные инфильтраты, в отличие от классической крапивницы, при которой лимфоциты и эозинофилы являются преобладающими воспалительными клетками

Fig. 2. Histologic pattern in CAPS: а, б — dense neutrophilic perivascular and interstitial inflammatory infiltrate without signs of vasculopathy or vasculitis. Neutrophilic infiltrates are found in affected skin, in contrast to classic urticaria, in which lymphocytes and eosinophils are the predominant inflammatory cells

логическом исследовании выявляются периваскулярный интерстициальный мононуклеарный клеточный инфильтрат, умеренная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, часто в области отечных сосочков дермы. Встречаются периваскулярные депозиты С3 и С4 в дерме. Имеются редкие сообщения о лейкоцитокластическом васкулите и рецидивирующем панникулите [19]. Сопутствующие миалгии также носят мигрирующий характер, и, хотя по данным магнитно-резонансной томографии в основе их лежит мышечный отек, последующие гистологические исследования продемонстрировали связь с моноцитарным фасциитом [5, 11, 33, 34]. При морфологическом исследовании выявляются воспалительный инфильтрат, признаки панникулита, фасциит, периваскулярное хроническое воспаление без признаков миозита.

HIDS/MKD — периодический синдром, обусловленный мутацией в гене *MVK* с аутомно-рецессивным типом на-

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: <https://mrj.ima-press.net/mrj>



Рис. 3. Рожееподобная эритема при FMF
Fig. 3. Erysipelas-like erythema in FMF

следования. Это более редкое заболевание, которое связано с дефицитом фермента холестерина обмена мевалонаткиназы. Имеется два основных фенотипа HIDS/MKD. Первый фенотип – тяжелая мевалоновая ацидурия, обусловленная резким снижением активности фермента. В практике ревматолога чаще встречается второй фенотип – классический HIDS, протекающий более благоприятно. Для этого синдрома характерен очень ранний дебют, типичные атаки длятся 4–7 дней, симптомы, кроме лихорадки, включают гастроинтестинальные проявления, в том числе абдоминальную боль, шейную лимфаденопатию, афты на слизистой оболочке полости рта, артралгии, миалгии [5, 35]. Кожные изменения наблюдаются более чем у двух третей пациентов (73–87%), не являются специфическими для HIDS/MKD, варьируются при приступах лихорадки [6, 35]. В 24–39% случаев они имеют вид макулезных и макулопапулезных элементов, иногда возникают и быстро исчезают во время приступа. Отмечаются и другие элементы: эритема, папулы, пурпура и реже – уртикарноподобная сыпь [5, 7]. Также могут наблюдаться кореподобные, узелковые и геморрагические высыпания. Афты во рту возникают у 48–60% больных, что более часто, чем при других периодических лихорадках. бехчеподобные элементы на гениталиях с изъязвлениями или без них развиваются почти в 50% случаев [5–7, 14, 35, 36]. У части пациентов с HIDS/MKD определяется повышенный уровень IgD (поэтому данный синдром еще называют «гиперIgD-синдромом»), однако он не коррелирует с активностью заболевания и не используется в настоящее время для оценки тяжести или эффективности терапии.

Более выраженные изменения развиваются при мевалоновой ацидурии, они представлены распространенными эритематозными элементами (рис. 5)

В биоптатах пораженной кожи выявляются набухание эндотелиальных клеток, фибриноидный некроз стенок сосудов, а также периваскулярный нейтрофильный и лимфоцитарный ин-

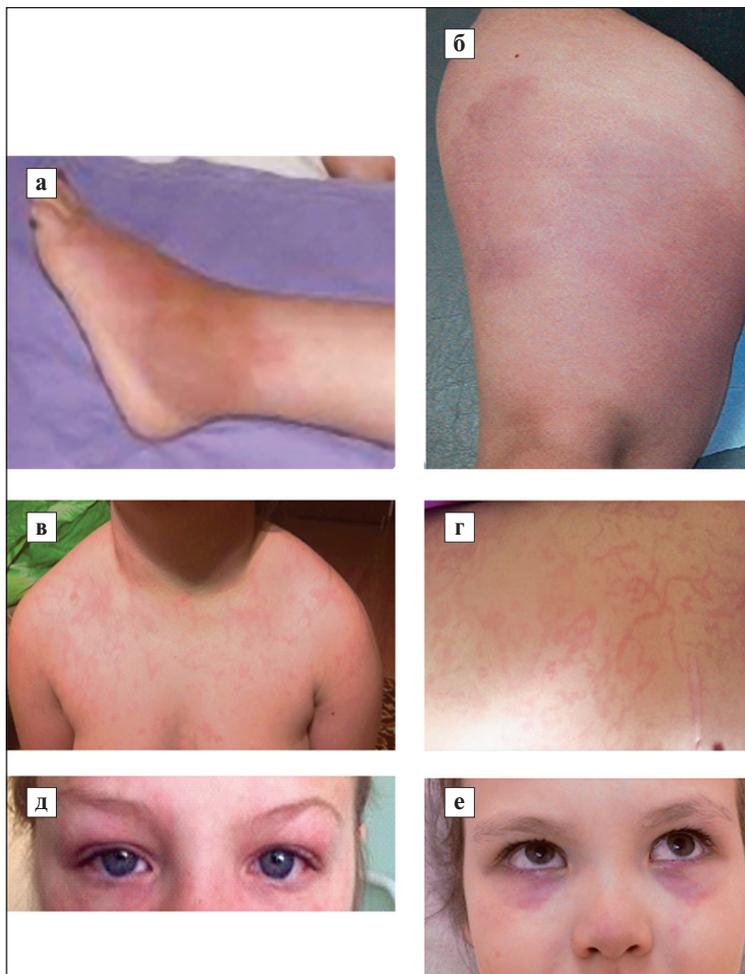


Рис. 4. Кожные проявления при TRAPS: а, б – эритема; в, г – аннуляроподобные высыпания; д, е – периорбитальный отек
Fig. 4. Cutaneous manifestations in TRAPS: а, б – erythema; с, д – annular-like eruptions; е, ф – peri-orbital edema

фильтрат. Иногда можно увидеть лейкоцитоклазию и картину лейкоцитокластического васкулита. Методом прямой реакции иммунофлюоресценции выявляются периваскулярные отложения IgD и C3 [14].

Существует и третий фенотип HIDS/MKD, чисто дерматологический, без признаков системного воспаления, ассоциированный с мутациями гена *MVK*, – диссеминированный поверхностный порокератоз, имеющий аутосомно-доминантный путь передачи [37].

Относительно недавно описано новое АВЗ, патогенетически близкое к HIDS/MKD, – дефицит 5-фосфомевалонаткиназы, ассоциированный с мутацией гена *PMVK* с аутосомно-рецессивным путем передачи, для которого также характерна кожная симптоматика в виде уртикарноподобной сыпи [38].

Кожно-слизистые проявления, встречающиеся при основных моногенных периодических лихорадках, представлены в табл. 2.



Рис. 5. Кожные изменения при HIDS/MKD: эритематозные, папулезные высыпания на ладонях
Fig. 5. Cutaneous changes in HIDS/MKD: erythematous papular eruptions on the palms

Таблица 1. Дерматологические манифестации мАВЗ (адаптировано из [14])
Table 1. Dermatologic manifestations of monogenic autoinflammatory diseases (adapted from [14])

1. Неспецифические пятнисто-папулезные высыпания с повторяющимися эпизодами лихорадки и абдоминальной боли (периодические лихорадочные синдромы)

Повторяющиеся атаки лихорадки короткого течения (≤ 7 дней):

FMF
HIDS

Повторяющиеся атаки лихорадки длительного течения (> 7 дней):

TRAPS

2. Нейтрофильная уртикария (CAPS)

Повторяющиеся атаки лихорадки короткого течения (< 24 ч):

CAPS/FCAS
CAPS/MWS

Постоянная субфебрильная лихорадка:

CAPS/CINCA/NOMID
NLRC4-MAS

3. Пустулезные кожные высыпания и эпизоды лихорадки

A. ИЛ1-ассоциированные пиогенные нарушения и стерильный остеомиелит:

DIRA
синдром Маджида

B. Частично ИЛ1-ассоциированные пиогенные нарушения:

PAPA
HA20

C. Пиогенные нарушения, обусловленные не ИЛ1-цитокиновой дисрегуляцией:

DITRA
CAMPS
VEO-IBD

4. Васкулопатия и панникулит/липидистрофия

CANDLE/PRAAS

5. Васкулопатия и/или васкулит с сетчатым ливедо

A. Без значимых нарушений со стороны ЦНС:

SAVI, или STING-ассоциированная васкулопатия с ранним дебютом

B. С тяжелыми нарушениями со стороны ЦНС:

AGS
DADA2
SPENCDI

6. АВЗ с гранулематозными кожными изменениями

A. Без значимого иммунодефицита:

синдром Блау

B. С различными вариантами иммунодефицита и значительным поражением ЦНС:

PLAID: индуцированная холодом крапивница и/или гранулематозная сыпь

7. Другие аутовоспалительные синдромы

LACCI- ассоциированная моногенная БСВ

Примечание. DIRA (Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist) – дефицит антагониста рецептора ИЛ1; PAPA (Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gengrenosum and Acne Syndrome) – пиогенный стерильный артрит, гангренозная пиодермия и акне-синдром; HA20 (Haploinsufficiency of A20) – моногенная форма болезни Бехчета; CAMPS (CARD14-Mediated Psoriasis) – моногенная форма псориаза; VEO-IBD (Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease) – воспалительное заболевание кишечника с очень ранним началом; CANDLE/PRAAS (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature Syndrome / Proteasome Associated Autoinflammatory Syndromes) – хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой / протеасом-ассоциированные аутовоспалительные синдромы; SAVI (STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy) – STING-ассоциированная васкулопатия с дебютом в младенчестве; AGS (Aicardi-Goutieres Syndromes) – Айкарди–Гутьерес синдром; DADA2 (Deficiency of Adenosine Deaminase 2) – синдром дефицита аденозиндеаминазы 2; SPENCDI (Spondyloenchondrodysplasia with Immune Dysregulation) – спондилоэнхондродисплазия с иммунной дисрегуляцией; PLAID (PLCG2-Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation) – PLCG2-ассоциированный синдром дефицита антител и иммунной дисрегуляции.

Таблица 2. Кожно-слизистые манифестации при основных мАВЗ (адаптировано из [6])
Table 2. Mucocutaneous manifestations in major monogenic autoinflammatory diseases (adapted from [6])

Показатель	FMF	CAPS	TRAPS	HIDS/MKD	p
Женский пол	321 (51)	38 (56)	27 (60)	17 (51)	0,59
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 19]	17,5 [3; 37]	29 [12; 41,5]	10 [4; 30]	<0,0001
Кожные манифестации	249 (39)	58 (85)	24 (53)	24 (73)	<0,0001
Уртикарии	8 (1)	51 (75)	2 (4)	1 (3)	<0,0001

Показатель	FMF	CAPS	TRAPS	HIDS/MKD	p
Макулопапулезные высыпания	6 (1)	11 (16)	6 (13)	8 (24)	<0,0001
Пальмоплантарная эритема	1 (1)	0	0	1 (3)	0,11
Рожеподобная эритема	173 (27)	3 (4)	14 (31)	2 (6)	<0,0001
Периорбитальная эритема	3 (1)	1 (1)	4 (9)	0	<0,01
Панникулит	0	1 (1)	1 (2)	0	0,04
Афты гениталий	7 (1)	3 (4)	0	2 (6)	0,03
Афты во рту	45 (7)	14 (21)	4 (9)	16 (48)	<0,0001
Узловатая эритема	5 (1)	1 (1)	0	0	0,72

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

Заключение

Таким образом, кожная симптоматика довольно часто встречается при мАВЗ, иногда является специфичной для тех или иных синдромов и для некоторых из них включена в критерии диагностики. Разные патогенетические механизмы обуславливают особенности клинических фенотипов, в том числе кожных проявлений. Знание их нередко помогает правильной диагностике с генетическим подтверждением диагноза, без чего сегодня невозможна точная идентификация этих редких состояний. Особую вспомо-

гательную роль играет морфологическое исследование, которое необходимо в диагностически сложных случаях. Не следует забывать также, что кожные проявления у конкретного пациента могут быть не только отражением мАВЗ, но и коморбидной патологией, которая требует другого подхода к диагностике и терапии. Для правильной интерпретации кожных изменений при мАВЗ необходимо тесное междисциплинарное сотрудничество врачей разных специальностей, включая дерматологов, иммунологов аллергологов и др.

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

- Kastner DL, Aksentuevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):784-90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002..
- Masters SL, Simon A, Aksentuevich I, Kastner DL. Horror autinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-68. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
- Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jan-Feb;36 Suppl 110(1):32-38.
- Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013 Oct 31;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
- Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Cham: Springer; 2019. 820 p.
- Monfort B, Desbays S, Dusser P. Cutaneous manifestations of monogenic auto-inflammatory diseases: An international cohort study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Dec;87(6):1391-1394. doi: 10.1016/j.jaad.2022.08.015.
- Oldham J, Lachmann HJ. The systemic autoinflammatory disorders for dermatologists. Part 1: overview. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Dec;45(8):962-966. doi: 10.1111/ced.14250.
- Oldham J, Lachmann HJ. The systemic autoinflammatory disorders for dermatologists. Part 2: disease examples. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Dec;45(8):967-973. doi: 10.1111/ced.14251.
- Figueras-Nart I, Mascary JM Jr, Solanich X, Hernandez-Rodriguez J. Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2019 Oct 29;10:2448. doi: 10.3389/fimmu.2019.02448.
- Murthy AS, Leslie K. Autoinflammatory Skin Disease: a Review of Concepts and Applications to General Dermatology. *Dermatology*. 2016;232(5):534-540. doi: 10.1159/000449526.
- Tripathi SV, Leslie KS. Autoinflammatory Diseases in Dermatology. *Dermatol Clin*. 2013 Jul;31(3):387-404. doi: 10.1016/j.det.2013.04.005.
- Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):942-947. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686.
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1025-1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048.
- Shwin KW, Lee CCR, Goldbach-Mansky R. Dermatologic Manifestations of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Dermatol Clin*. 2017 Jan;35(1):21-38. doi: 10.1016/j.det.2016.07.005.
- Broecaert SM, Boer-Auer A, Kerl K, et al. Neutrophilic epitheliotropism is a histopathological clue to neutrophilic urticarial dermatosis. *Am J Dermatopathol*. 2016 Jan;38(1):39-49. doi: 10.1097/DAD.0000000000000390.
- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва:ИМА-ПРЕСС. 2012.
- Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. Autoinflammatory diseases and syndromes in children. Moscow: IMA-PRESS. 2012.
- Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):2043-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204991.
- Борзова ЕЮ, Салугина СО. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики крапивницы. Эффективная фармакотерапия. 2017;(1):34-45.
- Borzova EYu, Salugina SO. Current issues of differential diagnosis of urticaria. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(1):34-45. (In Russ.).
- Hernandez-Ostiz S, Prieto-Torres L, Xirottagos G, et al. Autoinflammatory Diseases in Pediatric Dermatology-Part 1: Urticaria-like Syndromes, Pustular Syndromes, and Mucocutaneous Ulceration Syndromes. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Sep;108(7):609-619. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.021.

20. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Jan;88(1):23-31. doi: 10.1097/MD.0b013e3181943f5e.
21. Kolivras A, Theunis A, Ferster A, et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an autoinflammatory disease manifested as neutrophilic urticarial dermatosis with additional perieccrine involvement. *J Cutan Pathol*. 2011 Feb;38(2):202-8. doi: 10.1111/j.1600-0560.2010.01638.x.
22. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*. 2012 Dec;67(12):1465-74. doi: 10.1111/all.12030.
23. Дубко МФ, Суспицын ЕН, Соколенко АП. NLRP12-ассоциированный периодический синдром: описание собственного наблюдения и анализ данных литературы. Современная ревматология. 2017; 11(2):41-46.
- Dubko MF, Suspitsyn EN, Sokolenko AP. NLRP12-associated periodic syndrome: A description of the authors' own observation and an analysis of literature data. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):41-46. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-41-46.
24. Wang HF. NLRP12-associated systemic autoinflammatory diseases in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Feb 5;20(1):9. doi: 10.1186/s12969-022-00669-8.
25. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014 Oct;46(10):1140-6. doi: 10.1038/ng.3089.
26. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*. 2014 Oct;46(10):1135-1139. doi: 10.1038/ng.3066.
27. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, et al. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*. 2014 Nov 17;211(12):2385-96. doi: 10.1084/jem.20141091.
28. Georgin-Lavialle S, Fayand A, Rodrigues F, et al. Autoinflammatory diseases: State of the art. *Presse Med*. 2019 Feb;48(1 Pt 2):e25-e48. doi: 10.1016/j.lpm.2018.12.003.
29. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory Fever Syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Aug;33(3):585-623. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.009.
30. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, et al. Erysipelas like erythema of familial Mediterranean fever: clinic pathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2000 May;42(5 Pt 1):791-5. doi: 10.1067/mjd.2000.103048.
31. Azizi E, Fisher BK. Cutaneous manifestations of Familial Mediterranean fever. *Arch Dermatol*. 1976 Mar;112(3):364-6.
32. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.
33. Салугина СО, Федоров ЕС, Каледя МИ и др. Клинико-генетическая характеристика больных с TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли) по данным федерального ревматологического центра. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; (4):64-71.
- Salugina SO, Fedorov ES, Kaleda MI, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with TRAPS (periodic syndrome associated with tumor necrosis factor receptor) according to the Federal Rheumatology Center. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2022;(4):64-71. (In Russ.).
34. Quillinan N, Mohammad A, Mannion G, et al. Imaging evidence for persistent subclinical fasciitis and arthritis in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) between febrile attacks. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1408-9. doi: 10.1136/ard.2009.118661.
35. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the eurofever registry. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2795-2805. doi: 10.1002/art.39763.
36. Moreira A, Torres B, Peruzzo J, et al. Skin symptoms as diagnostic clue for autoinflammatory diseases. *An Bras Dermatol*. 2017 Jan-Feb;92(1):72-80. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175208.
37. Zhang SQ, Jiang T, Li M, et al. Exome sequencing identifies MVK mutations in disseminated superficial actinic porokeratosis. *Nat Genet*. 2012 Oct;44(10):1156-60. doi: 10.1038/ng.2409.
38. Berner J, van de Wetering C, Jimenez Heredia R, et al. Phosphomevalonate kinase deficiency expands the genetic spectrum of systemic autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Oct;152(4):1025-1031.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2023.06.013.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.08.2025/15.11.2025/22.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №1021051302580-4.

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

The article was prepared within the framework of the basic scientific project № 1021051302580-4.

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

Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>

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

Каледя М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Бекетова М.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

Суханина А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7857-9716>

Безопасность применения колхицина в клинической практике: иллюзии и реальность

Чикина М.Н., Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.

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

Колхицин — алкалоид, выделенный из клубнелуковиц безвременника осеннего (Colchicum autumnale), представляет собой мощный фармакологический агент, применяемый в лечении разнообразных патологических состояний. Его клиническая эффективность, подтвержденная многочисленными исследованиями, не вызывает сомнений в научном сообществе. Тем не менее, несмотря на его доказанные терапевтические свойства колхицина, его безопасность окружена мифами и предубеждениями. В данной работе мы предприняли попытку развеять эти мифы, опираясь на современные научные данные и методологические подходы.

Ключевые слова: колхицин; безопасность; микрокристаллические артриты; сердечно-сосудистые заболевания.

Контакт: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для цитирования: Чикина МН, Елисеев МС, Кузьмина ЯИ. Безопасность применения колхицина в клинической практике: иллюзии и реальность. Современная ревматология. 2025;19(6):117–121. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-117-121>

Safety of colchicine use in clinical practice: illusions and reality

Chikina M.N., Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I.

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

Colchicine — an alkaloid isolated from the corms of Colchicum autumnale — is a potent pharmacological agent used in the treatment of various conditions. Its clinical efficacy, confirmed by numerous studies, raises no doubts within the scientific community. Nevertheless, despite the proven therapeutic properties of colchicine, its safety remains surrounded by myths and prejudices. In this work, we attempted to refute these myths, relying on modern scientific data and methodological approaches.

Keywords: colchicine; safety; microcrystalline arthritides; cardiovascular diseases.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For citation: Chikina MN, Eliseev MS, Kuzmina YaI. Safety of colchicine use in clinical practice: illusions and reality. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):117–121 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-117-121>

Колхицин (*Colchicum autumnale*, безвременник осенний) — препарат, известный на протяжении нескольких тысячелетий. В древности Гиппократ успешно применял его для лечения подагры. Он полагал, что эффективность колхицина обусловлена его слабительным действием, которое способствует «очищению» организма. Греческий врач Александр Траллесский (525–605 гг. н.э.) исследовал применение экстракта клубнелуковиц *Colchicum variegatum* (безвременник пестрый, или луговой шафран), который он называл гемодактилем и рекомендовал при приступах подагры, отмечая, что лекарство быстро устраняет боль, выводя «токсичные материалы с фекалиями, и больной может ходить» [1]. Однако еще Аэций Амидийский, византийский врач (502–572 гг. н.э.), установил, что терапевтическое действие колхицина не связано с его влиянием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Но из-за риска отравления применение колхицина было практически прекращено вплоть до конца 18 в. [2].

Сегодня колхицин используется для лечения не только подагры, но и болезни Бехчета, болезни Стилла, семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ), сердечно-сосудистых (ССЗ), дерматологических заболеваний и др. [3]. Эффек-

тивность препарата подтверждена многочисленными исследованиями и не вызывает сомнений. Однако к безопасности колхицина и медицинские работники, и пациенты все еще относятся настороженно. И именно это может быть основной причиной отказа от его назначения, несмотря на высокую терапевтическую ценность.

Целью нашей работы, в которой проанализированы ключевые исследования, посвященные безопасности применения колхицина при различных нозологиях, было развеять эти предубеждения.

Безопасность колхицина при микрокристаллических артритах

Эффективность колхицина при микрокристаллических артритах объясняется его комплексным воздействием на воспаление, вызванное кристаллами. Препарат влияет на различные аспекты воспалительного процесса, подавляя активацию инфламмасом, уменьшая миграцию нейтрофилов и снижая выработку воспалительных цитокинов. Эти механизмы обеспечивают его терапевтический эффект в целом, в том числе при микрокристаллических артритах [4]. Так, при подагре колхицин подавляет активацию каспазы 1, фер-

ментативного компонента нуклеотид-связывающего рецептора олигомеризационного домена (NOD-подобного рецептора) пирин 3 (NLRP3), который регулирует превращение проинтерлейкина 1 β в активный интерлейкин 1 β [5].

Токсическое действие колхицина при подагре напрямую зависит от режима дозирования. Профилактическая схема, предусматривающая прием препарата в дозе 0,6 мг 1 или 2 раза в сутки, отличается от ранее использовавшихся схем значительно лучшей переносимостью. Так, традиционно при остром приступе подагры применялась более агрессивная схема: начальная доза 1,2 мг с последующим приемом по 0,6 мг каждый час [6]. Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом колхицина, наблюдаются преимущественно со стороны ЖКТ, самые частые из них – тошнота и диарея, которая зависит от дозы (5–10% случаев) [7]. Сравнение используемых для купирования приступа подагрического артрита высокой (4,8 мг/сут) и низкой (1,8 мг/сут) доз препарата в рандомизированном контролируемом испытании (РКИ) показало, что в первом случае НЯ развились в большем проценте случаев (диарея – у 77% и рвота – у 17% больных), а во втором они соответствовали таковым при применении плацебо, при этом не отмечено даже минимальной потери эффективности [8].

R.L. Wortmann и соавт. [9] проанализировали эффективность и безопасность длительной профилактической противовоспалительной терапии низкими дозами колхицина и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при инициации приема уратснижающих препаратов в трех крупных исследованиях. Было установлено, что и колхицин в дозе 0,6 мг/сут, и напроксен в дозе 250 мг 2 раза в день характеризовались хорошей переносимостью и низкой частотой НЯ. В наиболее крупном из этих исследований (CONFIRMS) при сопоставимой частоте НЯ при пролонгации приема препаратов до 6 мес частота диареи в группе напроксена была даже выше, чем в группе колхицина (6,4 и 5,1% соответственно). Важно, что решение о выборе конкретного препарата принимал лечащий врач, и в большинстве случаев назначался именно колхицин (у 1807, или 84% пациентов), а напроксен принимали только 346 (16%) больных. Этот выбор полностью оправдан, так как вероятность наличия у пациентов с подагрой как абсолютной, так и относительных противопоказаний к приему колхицина намного меньше, чем к использованию НПВП и глюкокортикоидов (ГК) [10]. Аналогично, по данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой», при назначении профилактической терапии пациентам с подагрой врачи в 71% случаев выбирали колхицин, в 19% – НПВП и в 10% – ГК [11]. В первом проведенном в Российской Федерации клиническом исследовании, в котором сравнивались частота и тяжесть острых приступов подагрического артрита у пациентов, принимавших и не принимавших колхицин в дозе 0,5 мг/сут на протяжении 6 мес, только 3 из 92 больных прекратили прием колхицина в связи с НЯ (во всех случаях – диарея) [12]. При этом терапия колхицином привела к почти 3-кратному снижению числа пациентов (до 19%), имевших приступы артрита за время наблюдения, по сравнению с контрольной группой (54%), $p=0,004$.

В другом исследовании сравнивались эффективность и безопасность длительного применения препарата (Колхицин Лирка®) в дозах 0,5 и 1,0 мг/сут [13]. Прекратить прием кол-

хицина из-за НЯ были вынуждены лишь 5 (8%) пациентов. Не выявлено различий в частоте НЯ при сравнении двух его суточных доз. У 3 пациентов наблюдалось более чем 2-кратное повышение уровня трансаминаз (2 получали колхицин в дозе 0,5 мг/сут и 1 – в дозе 1 мг/сут). У 1 пациента отмечалась тошнота, еще у 1 – диарея. Эти данные послужили основанием для включения в Клинические рекомендации Минздрава России «Идиопатическая подагра» схемы профилактики приступов артрита колхицином как в дозе 0,5 мг/сут, так и 1 мг/сут [14].

Менее изученной является безопасность приема колхицина у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК). Известно, что это заболевание выявляется преимущественно у лиц старше 65 лет, по клинической картине часто напоминает подагру, а колхицин входит в перечень препаратов первого ряда для купирования артрита [15]. Объем распределения колхицина у пожилых пациентов может снижаться, что приводит к более высокой его концентрации в плазме. В связи с этим предполагалось, что терапия колхицином сопряжена с высоким риском токсичности у таких больных [16]. Этот вопрос был изучен в единственном на сегодняшний день РКИ, в котором сравнивались безопасность и эффективность низких доз колхицина и преднизолона у пожилых пациентов с БДПК [17]. В анализ было включено 109 пациентов старческого возраста (медиана возраста – 88,0 лет, 95% доверительный интервал, ДИ 82,0–91,0), рандомизированных в две группы: 1) колхицин 1,5 мг в 1-е сутки и 1 мг во 2-е сутки и 2) преднизолон 30 мг/сут в течение 2 дней. В группе колхицина несколько чаще регистрировалась диарея: у 12 (22%) из 55 пациентов, чем в группе преднизолона: у 3 (6%) из 54 пациентов. Однако в группе преднизолона в 11% случаев отмечено повышение артериального давления (в группе колхицина – только в 2%) и еще в 6% наблюдений – гипергликемия (в группе колхицин таких НЯ не выявлено). НЯ у принимавших преднизолон были потенциально более тяжелыми. В результате в группе колхицина не зарегистрировано ни одного случая смерти, а в группе преднизолона было 2 летальных исхода (инфекционный эндокардит, приведший к сердечной недостаточности, и инсульт). При этом эффективность терапии оказалась полностью сопоставимой.

Таким образом, краткосрочный прием препарата пациентами с подагрой в низких, но достаточных для купирования артрита дозах (1–1,5 мг/сут) по безопасности сравним с плацебо [18]. В старческом возрасте назначать препарат нужно с осторожностью, но и в этом случае риск НЯ следует считать преувеличенным. Если же рассматривать потенциальные осложнения, связанные с длительным приемом низких доз колхицина (0,5–1 мг/сут) при подагре, то минимальный риск НЯ полностью компенсируется не только высокой эффективностью такого подхода к лечению, но и, как было показано в нескольких крупных исследованиях, снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий [19].

Безопасность колхицина для профилактики ССЗ

Известно, что воспаление может играть существенную роль в развитии ССЗ [20] и в настоящее время тщательно изучаются возможности применения противовоспалительных стратегий для их лечения. Благодаря доступности, низкой стоимости, благоприятному профилю переносимости именно колхицин стал первым широко применяемым подобным

средством для лечения ССЗ. Например, при остром перикардите часто повышается уровень СРБ, что ассоциируется с нарастанием риска рецидива заболевания [21]. Было проведено несколько исследований, включавших больных острым [22, 23] и рецидивирующим [24, 25] перикардитом, в которых использовалась нагрузочная (1–2 мг), а затем поддерживающая (0,5–1 мг) доза колхицина; длительность лечения зависела от течения заболевания (хроническое или рецидивирующее). В этих исследованиях при достаточном противорецидивном эффекте колхицин характеризовался хорошим уровнем безопасности: тяжелых НЯ, повлекших за собой госпитализацию, не выявлено, нарушения в работе ЖКТ зарегистрированы всего в 5–9% случаев. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) рекомендует колхицин как препарат первой линии для лечения острого и рецидивирующего перикардита (рекомендация I класса – уровень доказательности A) [26].

Еще более перспективным является применение колхицина при ишемической болезни сердца (ИБС). Эффективность и безопасность низких доз колхицина изучалась в открытом пилотном исследовании LoDoCo, в котором участвовали 532 пациента с ангиографически подтвержденной ИБС, находившихся в клинически стабильном состоянии не менее 6 мес и получавших оптимальную медикаментозную терапию [27]. В течение 3 лет наблюдения в группе колхицина общая частота острых коронарных синдромов (ОКС), внебольничных остановок сердца или некардиоэмболических ишемических инсультов была значительно ниже по сравнению с группой плацебо (соответственно 5,3 и 16%; $p < 0,001$). Лишь 32 (11%) больных сообщили о развитии НЯ со стороны ЖКТ, причем все они были зафиксированы в начале приема препарата, самостоятельно разрешились после его отмены и не повлекли за собой угрожающих жизни состояний. Впоследствии было проведено многоцентровое двойное слепое РКИ (LoDoCo2, $n = 5522$) у пациентов, получающих оптимальное лечение и имеющих документированную ИБС [28]. Большинство включенных в исследование пациентов (85%) имели в анамнезе ОКС, и почти все они принимали статины (94%) и другие препараты в соответствии с имеющимися рекомендациями. При медиане наблюдения 29 мес колхицин снизил риск развития сердечно-сосудистой патологии (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, ишемического инсульта или коронарной реваскуляризации, вызванной ишемией) на 31% по сравнению с плацебо (соответственно с 9,6 до 6,8%; $p < 0,001$). При анализе безопасности длительного применения колхицина не наблюдалось значимых различий с группой плацебо, причем независимо от приема статинов. Так, частота госпитализаций из-за развития НЯ со стороны ЖКТ была сопоставима в группах колхицина и плацебо (1,9 и 1,8% соответственно; $p > 0,05$), как и частота развития нейтропении и миопатии ($\approx 0,1\%$ в каждой группе).

Таким образом, длительный прием колхицина с целью профилактики вторичных ССЗ, лечения острого и хронического перикардита сравним с плацебо по профилю безопасности.

Безопасность колхицина при ССЛ

ССЛ – наследственное моногенное аутовоспалительное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, распространенное преимущественно у представителей определенных этносов, проявляющееся периодически возникаю-

щими немотивированными приступами лихорадки и сопровождающееся сильной болью в животе и/или грудной клетке и другой симптоматикой в сочетании со значительным повышением уровня острофазовых маркеров в течение 12–72 ч [29, 30]. К типичным проявлениям заболевания относятся перитонит, плеврит, перикардит, артрит и эритема, напоминающая рожистое воспаление, обычно поражающая нижние конечности. С 1972 г. колхицин является препаратом выбора для лечения ССЛ [31, 32]. Он позволяет купировать острые приступы и предотвращать развитие амилоидоза – самого тяжелого осложнения ССЛ. В целом это заболевание неизлечимо, но его можно хорошо контролировать с помощью пожизненного приема колхицина, который предотвращает приступы более чем у 60% пациентов и значительно снижает их число еще у 20–30%.

Большинство пациентов хорошо переносят терапию колхицином даже в высоких дозах (2–3 мг/сут), что подтверждается последними рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению ССЛ [33].

Зачастую это заболевание дебютирует в детском возрасте, поэтому вопрос терапии весьма актуален. Интересные данные были получены Y. Berkun и соавт. [34], которые определяли оптимальную начальную дозу колхицина для детей разных возрастных групп с ССЛ и взрослых пациентов с этим заболеванием. Прием начальных доз колхицина 0,6 мг/сут (группа от 2 до 4 лет), 0,9 мг/сут (от 4 до 12 лет) и 1,2 мг/сут (от 12 до 65 лет) показал, что фармакокинетические параметры были сопоставимы в разных возрастных группах, несмотря на более высокие дозы колхицина (в мг/кг/сут) у детей младшего возраста. Анализ полученных данных продемонстрировал, что безопасность колхицина у детей 2–4 лет была сопоставима с таковой у детей старшего возраста и взрослых.

Безопасность колхицина при беременности и лактации

Часто ССЛ диагностируется в репродуктивном возрасте, что делает необходимым изучение возможности терапии во время беременности и лактации. В одном из исследований было показано, что применение колхицина во время беременности не связано с увеличением частоты выкидышей или серьезных пороков развития плода. Частота выкидышей была значительно ниже у женщин, принимавших колхицин, по сравнению с теми, кто этот препарат не использовал. У женщин с ССЛ, которые получали колхицин на протяжении всей беременности, не было существенной разницы в массе тела детей при рождении или сроке беременности по сравнению с пациентками, которым такая терапия не проводилась [35]. Согласно последним рекомендациям EULAR [36], колхицин включен в перечень разрешенных препаратов для лечения ревматических заболеваний во время беременности и лактации случае его назначения в низких дозах.

Заключение

Колхицин, имеющий более чем тысячелетнюю историю использования, остается незаменимым препаратом для лечения многих заболеваний. Его применяют не только в периоды обострений, но и для профилактики развития воспаления. Кроме того, препарат отличается высоким профилем безопасности и кардиопротективными свойствами, что особенно важно при длительном лечении, в том числе пожилых пациентов.

1. Hartung EF. History of the use of colchicum and related medicaments in gout; with suggestions for further research. *Ann Rheum Dis*. 1954 Sep;13(3):190-200. doi:10.1136/ard.13.3.190.
2. Елисеев МС, Кузьмина ЯИ, Насонов ЕЛ. Подагра в истории человечества. Научно-практическая ревматология. 2024;62(3):254-261. Eliseev MS, Kuzmina YaI, Nasonov EL. Gout in history of humanity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(3):254-261. (In Russ.).
3. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):183-190. Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):183-190. (In Russ.).
4. Dalbeth N, Lauerio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014 Oct 1;36(10):1465-1479. doi:10.1016/j.clinthera.2014.07.017.
5. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология 2018;56(6):760-766. Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):760-766. (In Russ.).
6. Yang LP. Oral colchicine (Colcrys®) in the treatment and prophylaxis of gout: profile report. *Drugs Aging*. 2010 Oct 1;27(10):855-857. doi:10.2165/11206330-000000000-00000.
7. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossovakis C, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des*. 2018;24(6):659-663. doi:10.2174/1381612824666180123110042.
8. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):1060-1068. doi:10.1002/art.27327.
9. Wörtmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010 Dec;32(14):2386-2397. doi:10.1016/j.clinthera.2011.01.008.
10. Saseen JJ, Agashivala N, Allen RR, et al. Comparison of patient characteristics and gout-related health-care resource utilization and costs in patients with frequent versus infrequent gouty arthritis attacks. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Nov;51(11):2004-2012. doi:10.1093/rheumatology/kes183.
11. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2021;15(2):50-56. Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50-56. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2021-2-50-56.
12. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования). Современная ревматология. 2021;15(4):50-55. Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during urate-lowering therapy (results of a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):50-55. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2021-4-50-55.
13. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ, Кузьмина ЯИ, Панина ЕВ, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность длительного приема различных доз колхицина у пациентов с подагрой. Научно-практическая ревматология. 2025;63(2):197-201. Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV, Kuzmina YaI, Panina EV, Nasonov EL. Efficacy and safety of long-term administration of various doses of colchicine in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2025;63(2):197-201. (In Russ.).
14. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/936_1
15. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Drosos AA. Recent advances in the therapeutic management of calcium pyrophosphate deposition disease. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Mar 11;11:1327715. doi:10.3389/fmed.2024.1327715.
16. Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46(4):351-354. doi:10.1007/BF00194404.
17. Pascart T, Robinet P, Ottaviani S, et al. Evaluating the safety and short-term equivalence of colchicine versus prednisone in older patients with acute calcium pyrophosphate crystal arthritis (COLCHICORT): an open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Rheumatol*. 2023 Sep;5(9):e523-e531. doi:10.1016/S2665-9913(23)00165-0.
18. McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, et al. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 26;8(8):CD006190. doi:10.1002/14651858.CD006190.pub3.
19. Wan H, Zeng L, Xiao R, et al. Colchicine linked with risk reduction for myocardial infarction in gout patients: systematic review and meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2022 Aug;81(6):501-506. doi:10.1007/s00393-022-01232-2.
20. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):397-420. Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(4):397-420. (In Russ.).
21. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation*. 2011 Mar 15;123(10):1092-1097. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986372.
22. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17;369(16):1522-1528. doi:10.1056/NEJMoa1208536.
23. Sambola A, Roca Luque I, Merce J, et al. Colchicine Administered in the First Episode of Acute Idiopathic Pericarditis: A Randomized Multicenter Open-label Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Sep;72(9):709-716. doi:10.1016/j.rec.2018.11.016.
24. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 4;155(7):409-414. doi:10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359.
25. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014 Jun 14;383(9936):2232-2237. doi:10.1016/S0140-6736(13)62709-9.
26. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2921-2964. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
27. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):404-410. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
28. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1838-1847. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
29. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина

- на НН. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2013;7(1):24-30.
Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(1):24-30. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2013-2363.
30. Gattorno M, editor. Familial Mediterranean Fever. Cham: Springer; 2015. 162 p.
31. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972 Dec 21;287(25):1302. doi:10.1056/NEJM197212212872514.
32. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;(5):44-49.
33. Ozen S, Sa E, Oton T, et al. EULAR/PReS endorsed recommendations for the management of familial Mediterranean fever (FMF): 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jun;84(6):899-909. doi:10.1016/j.ard.2025.01.028.
34. Berkun Y, Wason S, Brik R, et al. Pharmacokinetics of colchicine in pediatric and adult patients with familial Mediterranean fever. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012 Oct-Dec;25(4):1121-1130. doi:10.1177/039463201202500429.
35. Indraratna PL, Virk S, Gurrum D, Day RO. Use of colchicine in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1;57(2):382-387. doi:10.1093/rheumatology/kex353.
36. Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, et al. EULAR recommendations for use of anti-rheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jun;84(6):910-926. doi:10.1016/j.ard.2025.02.023. Epub 2025 Apr 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.08.2025/21.10.2025/27.10.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» № 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.

The article was prepared within the framework of the basic scientific project “Development of approaches to phenotyping autoinflammatory degenerative rheumatic diseases based on a comparative study of biochemical, immunological and genetic factors associated with the condition of bone, cartilage, muscle and adipose tissues” № 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.

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Кузьмина Я.И. <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>

Влияние не мясных продуктов на уровень мочевой кислоты и риск развития подагры: обзор современных данных. Часть 2

Желябина О.В.¹, Елисеев М.С.¹, Чикина М.Н.¹, Кузьмина Я.И.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

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

Влияние мяса и алкоголя на уровень мочевой кислоты (МК) хорошо известно, воздействие же других продуктов питания изучено недостаточно. Современные исследования указывают, что употребление не мясных продуктов, включая молочные изделия, злаки, бобовые и овощи, может приводить как к снижению уровня МК, так и к ее накоплению. Например, молочные продукты могут способствовать выведению МК, тогда как некоторые растительные продукты и напитки за счет высокого содержания пуринов и фруктозы увеличивают риск обострений подагры.

В статье рассматриваются актуальные данные о влиянии различных не мясных продуктов на пуриновый обмен и их роль в развитии и профилактике подагры.

Ключевые слова: гиперурикемия; подагра; мочевая кислота; молочные продукты; овощи; злаки; бобовые; питание.

Контакты: Ольга Владимировна Желябина; olga-sheliabina@mail.ru

Для цитирования: Желябина ОВ, Елисеев МС, Чикина МН, Кузьмина ЯИ, Ли́ла АМ. Влияние не мясных продуктов на уровень мочевой кислоты и риск развития подагры: обзор современных данных. Часть 2. Современная ревматология. 2025;19(6):122–127. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-122-127>

Impact of non-meat products on serum uric acid levels and risk of gout: a review of current evidence. Part 2

Zhelyabina O.V.¹, Eliseev M.S.¹, Chikina M.N.¹, Kuzmina Ya.I.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

The impact of meat products and alcohol on uric acid (UA) levels is well known, whereas the effect of other food products has been studied insufficiently. Current studies indicate that the consumption of non-meat products, including dairy products, cereals, legumes, and vegetables, may lead both to a decrease in UA levels and to its accumulation. For example, dairy products may promote UA excretion, whereas some plant-based foods and beverages, due to their high purine and fructose content, increase the risk of gout flares.

This paper considers current data on the influence of various non-meat products on purine metabolism and their role in the development and prevention of gout.

Keywords: hyperuricemia; gout; uric acid; dairy products; vegetables; cereals; legumes; nutrition.

Contact: Olga Vladimirovna Zhelyabina; olga-sheliabina@mail.ru

For citation: Zhelyabina OV, Eliseev MS, Chikina MN, Kuzmina YaI, Lila AM. Impact of non-meat products on serum uric acid levels and risk of gout: a review of current evidence. Part 2. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):122–127 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-122-127>

Подагра – хроническое метаболическое заболевание, связанное с гиперурикемией (ГУ) и накоплением кристаллов мочевой кислоты (МК) в суставах, что приводит к воспалению и разрушению суставных тканей [1]. В последние десятилетия распространенность подагры неуклонно увеличивается, особенно в развитых странах, что обусловлено ростом заболеваемости ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа [2]. Изменение ра-

циона питания также играет роль в регуляции уровня МК. Традиционно внимание врачей и пациентов акцентируется на продуктах с высоким содержанием пуринов, в частности на мясе и мясных продуктах, однако некоторые продукты также могут влиять на уратный обмен. Часть из них, например молочные продукты с низким содержанием жира, обладают урикозурическим эффектом, способствуя выведению МК, тогда как другие могут увеличивать ее уровень

и риск развития подагры за счет высокого уровня пуринов или влияния иных механизмов [3].

В настоящем обзоре анализируется действие различных продуктов на уровень МК и риск развития подагры. Рассматриваются современные эпидемиологические и экспериментальные данные о роли растительных белков, молочных продуктов, злаков и овощей в патогенезе ГУ и подагры.

Предполагается, что растительные продукты с высоким содержанием пуринов потенциально могут повышать концентрацию МК в организме. Причем механизмы влияния могут зависеть не только от количества пуринов в продукте, но и от их урикогенности, способа обработки и содержания других веществ, например фруктозы, витамина С, клетчатки [4].

Влияние картофеля, свеклы и моркови на уровень МК

Свекла, картофель и морковь являются часто употребляемыми продуктами, обладающими высокой пищевой ценностью. Значительное содержание в них углеводов может влиять на метаболизм МК, способствуя снижению скорости ее выведения, особенно при избыточном употреблении и некоторых способах приготовления [5].

В то же время отдельные компоненты растительных продуктов при подагре могут оказывать противовоспалительный эффект. В экспериментальном исследовании на крысах линии Вистар с индуцированным подагрическим артритом было выявлено, что введение экстракта пурпурного сладкого картофеля приводило к значительному снижению уровня интерлейкина (ИЛ) 1 β в синовиальной жидкости. Этот эффект, по всей видимости, обусловлен высоким содержанием антоцианов, известных своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Полученные данные позволяют предположить, что биологически активные соединения, содержащиеся в пурпурном сладком картофеле, могут модулировать воспалительный ответ и снижать активность воспалительных медиаторов в суставной ткани, это открывает перспективы для дальнейшего изучения целесообразности их применения в комплексной терапии подагры [6].

Влияние разных видов капусты на уровень МК

Капуста – неотъемлемая часть рациона во многих культурах и представлена множеством разновидностей, включая белокочанную, краснокочанную, брокколи, брюссельскую, цветную и китайскую капусту. Благодаря разнообразному биохимическому составу капуста способна оказывать различное влияние на метаболизм МК, в том числе посредством антиоксидантных и урикозурических механизмов [7].

Белокочанная капуста богата витамином С и клетчаткой. Витамин С, как известно, увеличивает почечную экскрецию уратов: ежедневное употребление 500 мг витамина С приводило к снижению уровня МК на 10% [8]. Краснокочанная капуста содержит значительное количество антоцианов – мощных антиоксидантов, которые, уменьшая окислительный стресс, способствуют снижению уровня МК. Подобным образом брокколи, в состав которой входят витамин С, клетчатка и глюкозинолаты, потенциально обладает урикозурическими свойствами. Брюссельская капуста, являясь источником антиоксидантов и клетчатки, также улучшает метаболизм и экскрецию МК [7, 8].

Однако не все виды капусты оказывают исключительно благоприятное влияние на пуриновый обмен. Так, цветная

капуста содержит пурины, что теоретически может способствовать повышению уровня МК. Тем не менее ее антиоксидантные свойства способны частично компенсировать этот эффект. В исследовании Y. Zhang и соавт. [9] (n=100) умеренное употребление цветной капусты не приводило к статистически значимым изменениям уровня уратов в крови.

Таким образом, несмотря на содержание отдельных компонентов, потенциально влияющих на уровень МК, капуста в целом не обладает значимым гиперурикемическим эффектом. Напротив, входящие в ее состав антиоксиданты и клетчатка могут снижать выраженность воспаления и улучшить метаболизм пуринов.

Влияние бобовых, сои, орехов на уровень МК

Бобовые являются важным источником растительного белка, особенно для лиц, придерживающихся растительной диеты. Они практически не содержат насыщенных жиров, обладают низким гликемическим индексом и богаты пищевыми волокнами, витаминами группы В, железом, цинком и другими минералами. Однако бобовые, в частности соевые продукты, обеспечивают умеренную и высокую пуриновую нагрузку, что теоретически может способствовать повышению уровня МК [10].

Интересно, что данные крупного проспективного когортного исследования (Singapore Chinese Health Study), включавшего 63 257 взрослых китайцев, продемонстрировали, что употребление соевых и не соевых бобовых ассоциировано со снижением риска развития подагры [11]. Этот эффект может быть связан с урикозурическим влиянием растительных белков и высоким содержанием антиоксидантов, способствующих уменьшению окислительного стресса, который играет важную роль в патогенезе подагры. В связи с этим Британское общество ревматологов в рекомендациях по лечению подагры признало данные результаты, отметив, что включение соевых бобов и растительных источников белка в рацион следует поощрять, однако при этом необходимо избегать продуктов с высоким содержанием пуринов [12].

Фасоль и орехи – богатый источник мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, витаминов, минералов, полифенолов и антиоксидантов. Эти соединения, согласно экспериментальным данным, могут ингибировать транспортер уратов 1 (URAT1) в почечных канальцах, регулируя уровень МК в крови за счет уменьшения ее реабсорбции в почках [13].

Связь между употреблением различных орехов и риском ГУ неоднозначна. Так, включение в рацион питания кедровых орехов значимо ассоциировано со снижением риска ГУ на 29% (95% доверительный интервал, ДИ 0,51–0,98). Высокая частота употребления грецких орехов также демонстрировала тенденцию к снижению риска ГУ, однако без статистически значимой связи (отношение шансов 0,78; 95% ДИ 0,58–1,05). В целом имеющиеся данные указывают на возможное благоприятное влияние повышенного употребления кедровых и грецких орехов на уровень МК [14]. Таким образом, несмотря на значительное содержание пуринов в бобовых и соевых продуктах, их употребление в умеренных количествах не только не увеличивает риск ГУ и подагры, но и в ряде случаев может способствовать его снижению. Орехи также могут оказывать положительное влияние на пуриновый обмен, вероятно, благодаря их антиоксидантному и урикозурическому потенциалу.

Влияние помидоров на уровень МК

Употребление помидоров может быть ассоциировано с умеренным повышением уровня МК в сыворотке крови, что потенциально объясняет их роль как триггера подагрических атак. В исследовании, проведенном в Новой Зеландии и включавшем 2051 пациента с подагрой, 20,2% участников указали помидоры в качестве пищевого триггера приступов подагры. Кроме того, было установлено, что каждое дополнительная порция помидоров в неделю увеличивала уровень МК на 0,66 мкмоль/л ($p=0,006$), причем наиболее выраженный эффект наблюдался у мужчин (увеличение на 0,84 мкмоль/л; $p=0,035$) [15]. С биологической точки зрения, это может быть связано с влиянием сразу нескольких компонентов, содержащихся в помидорах, на метаболизм МК, однако точные механизмы этого влияния до конца не изучены. До расшифровки этих механизмов имеющиеся данные не позволяют однозначно рекомендовать исключение помидоров из рациона всех пациентов с подагрой, поскольку степень их воздействия на уровень МК является относительно незначительной по сравнению с другими диетическими факторами, такими как употребление мяса, алкоголя или продуктов с высоким содержанием свободных сахаров [4].

Влияние молочных продуктов на уровень МК

Молочные продукты давно привлекают внимание исследователей как потенциальный диетический фактор, способствующий снижению уровня МК и уменьшению частоты приступов подагры. Этот интерес обусловлен содержанием в молочных продуктах ряда биологически активных веществ, воздействующих на метаболизм уратов и воспалительные процессы [16].

В исследовании Н.К. Choi и соавт. [17] была установлена значимая обратная связь между употреблением молока и уровнем МК. Участники, которые включали в свой рацион молоко 1 раз в день или чаще, имели более низкий уровень уратов по сравнению с теми, кто молоко не пил совсем. Аналогичная закономерность наблюдалась и для йогурта: у лиц, употреблявших его хотя бы через день, уровень МК был значимо ниже, чем у тех, в чьем рационе йогурт отсутствовал. Данные проспективного исследования, в котором изучался риск подагры у мужчин, дополнительно подтвердили эту взаимосвязь. У мужчин, которые выпивали два и более стакана обезжиренного молока в день, относительный риск подагры оказался ниже – 0,54 (95% ДИ 0,40–0,73; $p<0,001$) по сравнению с теми, кто выпивал менее одного стакана молока в месяц [18].

Механизмы, лежащие в основе благоприятного влияния молочных продуктов на уровень МК и частоту приступов подагры, многофакторны. Во-первых, оротовая кислота, содержащаяся в молоке, усиливает почечную экскрецию уратов, снижая их концентрацию в крови. [15]. Во-вторых, молочные белки, в том числе казеин и лактоальбумин, обладают урикозурическими свойствами, что способствует выведению МК через почки. В-третьих, биологически активные компоненты, такие как гликомакропептид (64-аминокислотный карбокси-концевой фрагмент κ -казеина) и экстракт молочного жира G600 (липидная фракция, содержащая фосфолипиды и ганглиозиды), обладают выраженными противовоспалительными свойствами. В частности, дисиалогангиозид 3, входящий в состав экстракта G600, может ингибировать воспалительный ответ на кри-

сталлы моноурата натрия в суставе, снижая частоту и тяжесть подагрических приступов [19].

Более того, молочные продукты, обогащенные специфическими компонентами, такими как порошок обезжиренного молока, гликомакропептид и экстракт молочного жира G600, могут способствовать снижению частоты подагрических атак [20]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что включение в рацион пациентов с ГУ и подагрой молочных продуктов, особенно обезжиренного молока и йогурта, может снижать уровень МК и уменьшать частоту приступов.

Влияние фруктов и ягод на уровень МК

Фрукты – важная часть рациона благодаря высокому содержанию биологически активных соединений, включая полифенолы, витамины, клетчатку и минералы. Несмотря на наличие в их составе фруктозы и небольшого количества пуринов, что теоретически может способствовать повышению уровня МК, многие компоненты фруктов оказывают комплексное воздействие на пуриновый обмен. Они могут ингибировать активность ксантиноксидазы, снижать реабсорбцию МК в почках и улучшать ее выведение, что особенно важно для пациентов с ГУ и подагрой [21].

Вишня привлекает особое внимание благодаря выраженным противовоспалительным и антиоксидантным свойствам. Она способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1 β и фактор некроза опухоли α , которые играют ключевую роль в патогенезе подагрического воспаления. Систематический обзор шести исследований, проведенных до августа 2019 г., подтвердил уменьшение частоты приступов у пациентов, регулярно употреблявших вишню или вишневым сок. [22].

Яблоки содержат флавоноид кверцетин, обладающий урикозурическим эффектом благодаря увеличению почечной экскреции уратов. Так, у молодых китайцев концентрация МК через 30 и 60 мин после употребления яблок была ниже, чем в референсной группе, получавшей чистую фруктозу. Через 120 мин уровень уратов у участников, употреблявших яблоки, возвращался к исходному значению, что свидетельствует о менее выраженном и кратковременном повышении концентрации МК по сравнению с чистой фруктозой. Предполагается, что этот эффект связан с высоким содержанием полифенолов, витамина С и клетчатки, замедляющих всасывание фруктозы в кишечнике и способствующих урикозурии [23].

Цитрусовые фрукты (лимоны, апельсины и грейпфруты) могут оказывать благоприятное влияние на уровень МК за счет высокого содержания витамина С. Он способствует улучшению функции почек, усиливает экскрецию уратов и снижает активность воспаления. В пилотном исследовании 75 пациентов с подагрой и ГУ выпивали 2 л воды с соком двух лимонов ежедневно в течение 6 нед. В группе пациентов с подагрой среднее снижение уровня МК составило 1,6 мг/дл, у лиц с ГУ – 1,3 мг/дл, а в контрольной группе – 1 мг/дл. Дополнительно было отмечено увеличение рН мочи, что может способствовать растворению кристаллов уратов [24].

Экспериментальные исследования показали, что флавоноиды цитрусовых, такие как нарингенин и нобилетин, обладают ингибирующей активностью в отношении транспортера уратов URAT1, отвечающего за реабсорбцию МК в

почках. Введение нарингенина (100 мг/кг) мышам с ГУ привело к значительному снижению уровня уратов в крови, аналогичное действие отмечалось у крыс, получавших апельсиновый сок (5 мл/кг/сут) в течение 2 нед [25].

Малина является источником полифенольных соединений, включая антоцианы и эллагитанины, обладающие выраженной антиоксидантной активностью. Метаболический анализ выявил в составе малины около 50 фенольных соединений, оказывающих противовоспалительное действие за счет ингибирования продукции цитокинов, снижения активности ядерного фактора каппа В (NF-κB) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Концентрированные экстракты малины, как и других ягод, способствуют восстановлению гомеостаза и защите клеточных компонентов от окислительного и воспалительного повреждения [26]. Умеренное содержание пуринов и клетчатки может оказывать действие на уровень МК, однако этот эффект проявляется только при употреблении малины в больших количествах [27].

Арбуз содержит широкий спектр биологически активных соединений, включая каротиноиды (ликопин, бета-каротин), флавоноиды, витамины (А, группы В, С) и минеральные вещества (калий, магний, кальций). Помимо высокой гидратационной способности, арбуз обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектом. Фармакологический анализ показал, что арбуз может оказывать гепатопротекторное, анальгезирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие. Однако влияние арбуза на уровень МК остается недостаточно изученным, например, предполагается, что высокое содержание фруктозы может повышать концентрацию МК [28].

Фрукты и ягоды, несмотря на значительное содержание фруктозы, обладают сложным метаболическим воздействием на уровень МК. Одни компоненты (кверцетин, антоцианы, полифенолы и витамин С) способствуют урикозурии, снижению воспаления и ингибированию реабсорбции уратов в почках, тогда как другие могут повышать их уровень в крови.

Фруктоза

За последние десятилетия употребление фруктозы значительно возросло и в настоящее время она составляет значительную часть ежедневного рациона во многих странах. Продукты, содержащие фруктозу, такие как сахар, сладости, безалкогольные напитки и мед, часто рассматриваются как факторы, способные оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм МК и течение подагры [29].

Фруктоза является уникальным углеводом, отличающимся по метаболическому пути от глюкозы. В противоположность глюкозе, которая быстро используется клетками для энергетических нужд, фруктоза метаболизируется преимущественно в печени, где она инициирует каскад биохимических реакций, приводящих к стимуляции употребления пищи и воды, накоплению жира и гликогена, снижению скорости метаболизма в покое и развитию инсулинорезистентности. Эти механизмы, эволюционно направленные на выживание в условиях дефицита пищи, в современных условиях избыточного употребления фруктозы могут приводить к метаболическим нарушениям, включая развитие ГУ и подагры [30].

Источники фруктозы в питании и ее метаболизм

Основные источники фруктозы включают безалкогольные сладкие напитки, фрукты и фруктовые продукты, мо-

лочные продукты, злаки, кондитерские изделия, шоколад и десерты. С 1970-х годов кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы стал основным заменителем сахарозы в большинстве безалкогольных напитков, выпечке, фруктовых консервах, джемах и молочных продуктах, что привело к дальнейшему увеличению потребления фруктозы [31]. Метаболизм фруктозы в печени вызывает повышение продукции МК за счет ускоренного расщепления аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозинмонофосфата (АМФ), который затем катаболизируется до МК. Ключевые механизмы влияния фруктозы на уровень уратов – стимуляция синтеза МК за счет усиленного катаболизма пуринов и снижение почечной экскреции уратов, что может привести к их внутриклеточному накоплению, несмотря на неизменный или незначительно повышенный уровень МК в сыворотке крови [32].

Пороговое значение безопасного употребления фруктозы до конца не определено, однако доза 25–50 г/сут считается умеренной, 50–100 г/сут – высокой, а более 100 г/сут может оказывать неблагоприятное влияние на метаболизм уратов и риск развития подагры [33].

Мед: двойственная роль в метаболизме МК

Мед – функциональный пищевой продукт, вырабатываемый пчелами из нектара растений. Он содержит более 75% сахаров (включая фруктозу), около 17% воды и до 3,5% различных биоактивных компонентов, в том числе фенольные соединения, органические кислоты, белки, аминокислоты, ферменты, минералы и витамины [34]. Несмотря на значительное содержание фруктозы, мед обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которые могут потенциально снижать активность воспаления, ассоциированного с подагрой. Однако данные о влиянии меда на уровень МК противоречивы. Доказано, что умеренное употребление меда оказывает менее выраженное действие на уровень МК по сравнению с другими сладкими продуктами. Подгрупповой анализ выявил, что сырой, минимально обработанный мед может благоприятно влиять на липидный и углеводный обмен, тогда как термически обработанный мед теряет часть своих полезных свойств [35].

Заключение

Современные исследования показывают, что воздействие отдельных продуктов на уровень МК в сыворотке крови является ограниченным. Диетические факторы объясняют менее 1% вариативности уровня уратов, в то время как генетические факторы играют значительно более важную роль, обуславливая до 23,9% общей вариативности [36].

Хотя традиционно подагру связывали с употреблением продуктов, богатых пуринами, оценка их реального влияния остается сложной из-за их вариативной биодоступности и изменения концентрации при термической обработке. Поэтому рекомендации со строгими ограничениями в диете, основанные исключительно на содержании пуринов, необоснованны. Главным методом лечения подагры остается медикаментозная терапия, направленная на снижение уровня МК в крови. Диетические меры могут использоваться в качестве дополнительного инструмента, ориентированного на уменьшение употребления продуктов с доказанным гиперурикемическим эффектом.

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.
2. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Nov;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. Epub 2015 Jul 7.
3. Yokose C, McCormick N, Choi HK. The role of diet in hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Mar 1;33(2):135-144. doi: 10.1097/BOR.0000000000000779.
4. Chiu THT, Liu CH, Chang CC, et al. Vegetarian diet and risk of gout in two separate prospective cohort studies. *Clin Nutr.* 2020 Mar;39(3):837-844. doi: 10.1016/j.clnu.2019.03.016.
5. Rosell M, Nyström CD. Potatoes – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2024 Jan 29;68. doi: 10.29219/fnr.v68.10454.
6. Subawa IW, Astawa P, Bakta IM, et al. Purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L.) extract effects on levels of inflammatory markers and chondrocyte count in gout arthritis Wistar rat model. *Foot Ankle Surg.* 2023 Dec;29(8):611-615. doi: 10.1016/j.fas.2023.07.007.
7. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 9;169(5):502-7. doi: 10.1001/archinternmed.2008.606.
8. Gao X, Curhan G, Forman JP, et al. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. *J Rheumatol.* 2008 Sep;35(9):1853-8.
9. Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1448-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201215.
10. Jakse B, Jakse B, Pajek M, Pajek J. Uric Acid and Plant-Based Nutrition. *Nutrients.* 2019 Jul 26;11(8):1736. doi: 10.3390/nu11081736.
11. Teng GG, Pan A, Yuan JM, et al. Food Sources of Protein and Risk of Incident Gout in the Singapore Chinese Health Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jul;67(7):1933-42. doi: 10.1002/art.39115.
12. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Jul 1;56(7):1056-1059. doi: 10.1093/rheumatology/keu150.
13. Piao W, Li S, Guo Q, et al. Bean and Nut Intake Were Protective Factors for Comorbid Hypertension and Hyperuricemia in Chinese Adults: Results from China Nutrition and Health Surveillance (2015-2017). *Nutrients.* 2024 Jan 6;16(2):192. doi: 10.3390/nu16020192.
14. Wang C, Guo XF, Yang T, et al. Nut intake and hyperuricemia risk in young adults. *Public Health Nutr.* 2021 Dec;24(18):6292-6298. doi: 10.1017/S1368980021002998.
15. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One.* 2012;7(6):e38123. doi: 10.1371/journal.pone.0038123.
16. Garrel DR, Verdy M, PetitClerc C, et al. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. *Am J Clin Nutr.* 1991 Mar;53(3):665-9. doi: 10.1093/ajcn/53.3.665.
17. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):283-9. doi: 10.1002/art.20761.
18. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004 Mar 11;350(11):1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa035700.
19. Ghadirian P, Shatenstein B, Verdy M, Hamet P. The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur J Epidemiol.* 1995 Jun;11(3):275-81. doi: 10.1007/BF01719431.
20. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):929-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200156.
21. Zou F, Zhao X, Wang F. A review on the fruit components affecting uric acid level and their underlying mechanisms. *J Food Biochem.* 2021 Oct;45(10):e13911. doi: 10.1111/jfbc.13911.
22. Chen PE, Liu CY, Chien WH, et al. Effectiveness of Cherries in Reducing Uric Acid and Gout: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019 Dec 4;2019:9896757. doi: 10.1155/2019/9896757.
23. Cheng Y, Zhang H, Zhu Y, et al. Effects of fructose from apple and honey on serum uric acid in young Chinese: Randomized crossover trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2022 Mar;31(1):87-96. doi: 10.6133/apjcn.202203_31(1).0010.
24. Gelber AC. A little citrus might go a long way! *J Rheumatol.* 2008 Sep;35(9):1692-4.
25. Ammar NM, Hassan HA, Abdallah HMI, et al. Protective Effects of Naringenin from Citrus sinensis (var. Valencia) Peels against CCl4-Induced Hepatic and Renal Injuries in Rats Assessed by Metabolomics, Histological and Biochemical Analyses. *Nutrients.* 2022 Feb 17;14(4):841. doi: 10.3390/nu14040841.
26. Jakobsdottir G, Nilsson U, Blanco N, et al. Effects of Soluble and Insoluble Fractions from Bilberries, Black Currants, and Raspberries on Short-Chain Fatty Acid Formation, Anthocyanin Excretion, and Cholesterol in Rats. *J Agric Food Chem.* 2014 May 14;62(19):4359-68. doi: 10.1021/jf5007566.
27. Carvalho E, Franceschi P, Feller A, et al. A targeted metabolomics approach to understand differences in flavonoid biosynthesis in red and yellow raspberries. *Plant Physiol Biochem.* 2013 Nov;72:79-86. doi: 10.1016/j.plaphy.2013.04.001.
28. Cruz RCR, Neto FR, Furtado RA, et al. Watermelon Reduces the Toxicity of Cisplatin Treatment in C57BL/6 Mice with Induced Melanoma. *Nutr Cancer.* 2022;74(3):1097-1105. doi: 10.1080/01635581.2021.1918731.
29. Douard V, Ferraris RP. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. *J Physiol.* 2013 Jan 15;591(2):401-14. doi: 10.1113/jphysiol.2011.215731.
30. Rai SK, Avica-Zubieta JA, McCormick N, et al. The rising prevalence and incidence of gout in British Columbia, Canada: Population-based trends from 2000 to 2012. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Feb;46(4):451-456. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.006.
31. Johnson RJ, Tolan DR, Bredesen D, et al. Could Alzheimer's disease be a maladaptation of an evolutionary survival pathway mediated by intracerebral fructose and uric acid metabolism? *Am J Clin Nutr.* 2023 Mar;117(3):455-466. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.01.002.
32. Caliceti C, Calabria D, Roda A, et al. Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients.* 2017 Apr 18;9(4):395. doi: 10.3390/nu9040395.
33. Caliceti C, Calabria D, Roda A, et al. Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients.* 2017 Apr 18;9(4):395. doi: 10.3390/nu9040395.
34. Laaroussi H, Bouddine T, Bakour M, et al. Physicochemical properties, mineral content, antioxidant activities, and microbiological quality of Bupleurum spinosum Gouan honey from the middle atlas in Morocco. *Journal of Food Quality.* 2020;2020:7609454. doi: 10.1155/2020/7609454.7609454.
35. Chang YH, Chiang YF, Chen HY, et al. Anti-Inflammatory and Anti-Hyperuricemic Effects of Chrysin on a High Fructose Corn Syrup-Induced Hyperuricemic Rat Model via the Amelioration of Urate Transporters and Inhibition of NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway. *Antioxidants (Basel).* 2021 Apr 6;10(4):564. doi: 10.3390/antiox10040564.
36. Wen ZY, Wei YF, Sun YH, et al. Dietary pattern and risk of hyperuricemia: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front Nutr.* 2024 Feb 28;11:1218912. doi: 10.3389/fnut.2024.1218912.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.04.2025/27.07.2025/25.08.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» № 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.

The article was prepared within the framework of the fundamental research project “Development of approaches to phenotyping autoinflammatory degenerative rheumatic diseases based on a comparative study of biochemical, immunological, and genetic factors related to the state of bone, cartilage, muscle, and adipose tissues” (№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.

Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Кузьмина Я.И. <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>

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