

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. 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 тромбозов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

2026;20(1)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.

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

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

Современная ревматология. 2026;20(1):1–144

Подписано в печать 16.02.2026
Отпечатано в типографии «Бипринт»

Тираж 3000 экз.

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

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

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

2026;20(1)

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. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С.

Эпштейна—Барр вирусная инфекция и ревматические заболевания	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лила А.М., Древаль Р.О., Дубинина Т.В., Королев М.А., Каратеев Д.Е., Шипицын В.В., Пчельникова П.И.

Анализ структуры потребления и барьеров для доступности генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях в Российской Федерации	13
---	----

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

Сравнительный анализ визуализационных характеристик аксиального спондилоартрита и аксиального псориатического артрита в зависимости от длительности заболевания	23
---	----

Торгашина А.В., Веретенников А.С., Чальцев Б.Д., Хван Ю.И., Авдеева А.С., Алексанкин А.П., Дибров Д.А.

Анализ изменений субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Шегрена	29
--	----

Воробьева Л.Д., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е., Трemasкина П.О.

Взаимосвязь трудоспособности и активности заболевания у пациентов с аксиальным псориатическим артритом	36
--	----

Шестерня П.А., Аитова Э.М., Алексеев Е.Н., Банникова И.Г., Богданова Е.А., Гордеева Д.С., Долишная Е.О., Дорошевская А.Ю., Ершова О.Б., Злобин М.В., Зяблова Н.Н., Иванова Л.В., Князева Л.А., Крюкова Е.В., Маснева Л.В., Мясоутова Л.И., Обухова И.В., Одношвикина О.Н., Паранук А.Б., Патрикеева И.М., Плксина Т.В., Повзун А.С., Рыбин А.В., Сальникова Т.С., Фетисова А.С., Шпилева Н.И., Яковлева А.А., Лила А.М.

Прямая блокада интерлейкина 6 в реальной клинической практике — путь к рационализации фармакотерапии и контролю ревматоидного артрита	44
---	----

Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г.

Правильно ли мы лечим ревматоидный артрит у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

На перекрестке знаний и возможностей	54
--	----

Бекетова М.Ф., Салугина С.О., Федоров Е.С., Торгашина А.В., Захарова Е.Ю., Милованова Н.В., Шмарин В.В., Лила А.М.

Результаты молекулярно-генетического тестирования у 115 пациентов с предполагаемым моногенным аутовоспалительным заболеванием	63
---	----

Никишина И.П., Маткава В.Г., Арсеньева С.В., Гасымов Э.Г.

Применение паловаротена в патогенетической терапии фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: опыт реальной клинической практики	71
--	----

Койлубаева Г.М., Лисицына Т.А., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Глухова С.И., Лила А.М.

Клинические особенности и прогностические факторы, связанные с нейropsychическими проявлениями системной красной волчанки у пациентов кыргызской популяции	80
--	----

Четина Е.В., Кушнарeва И.Г., Макаров М.А.

Молекулярные механизмы действия таурина на метаболизм клеток крови и хондроцитов хряща коленных суставов у больных с поздней стадией ревматоидного артрита	90
--	----

Гаврикова Ю.А., Долгов В.В., Симонова Е.Н., Загребнева А.И.

Барицитиниб при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: объединенный анализ общей когорты пациентов и подгруппы пациентов с трудно поддающейся лечению формой заболевания, по данным Московского регистра	98
---	----

ОБЗОРЫ

Барановский А.Ю., Маслянский А.Л.

Патогенетические и метаболические основы лечебного питания при ревматических заболеваниях	106
---	-----

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

Поражение кожи при редких моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Часть 2	113
---	-----

Гизатулина Р.Р., Гафурьянова Э.М., Латыпова Л.А., Тюрин А.В.

Изменения композиционного состава тела при заболеваниях скелетно-мышечной системы	119
---	-----

Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М.

Безопасность терапии ингибиторами Янус-киназ в ревматологии: современное состояние проблемы	125
---	-----

Каратеев А.Е., Нестеренко В.А.

Патология сухожилий и связок в практике ревматолога и травматолога-ортопеда. Описательный обзор	131
---	-----

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Лила А.М., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Аношенкова О.Н., Трофимов Е.А., Захарова Е.В., Козловская Н.Л., Столяревич Е.С.

Новые возможности анти-В-клеточной терапии волчаночного нефрита. Резолюция Совета экспертов	140
---	-----

LECTURE

Baranova M.M., Muravyeva N.V., Belov B.S.

Epstein–Barr virus infection and rheumatic diseases	7
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Lila A.M., Dreval R.O., Dubinina T.V., Korolev M.A., Karateev D.E., Shipitsyn V.V., Pchelnykova P.I.

Analysis of the structure of use and barriers to access to biologic disease-modifying antirheumatic drugs and selective immunosuppressants in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases in the Russian Federation	13
---	----

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

Comparative analysis of imaging characteristics of axial spondyloarthritis and axial psoriatic arthritis depending on disease duration	23
--	----

Torgashina A.V., Veretennikov A.S., Chaltsev B.D., Khvan Yu.I., Avdeeva A.S., Aleksankin A.P., Dibrov D.A.

Analysis of changes in peripheral blood B lymphocyte subpopulations in patients with Sjögren's disease	29
--	----

Vorobyova L.D., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Gubar E.E., Tremaskina P.O.

Association between an ability to work and disease activity in patients with axial psoriatic arthritis	36
--	----

Shesternya P.A., Aitova E.M., Alekseev E.N., Bannikova I.G., Bogdanova E.A., Gordeeva D.S., Dolishnaya E.O., Doroshevskaya A.Yu., Ershova O.B., Zlobin M.V., Ziablova N.N., Ivanova L.V., Knyazeva L.A., Kryukova E.V., Masneva L.V., Myasoutova L.I., Obukhova I.V., Odnoshivkina O.N., Paranuk A.B., Patrikeeva I.M., Plaksina T.V., Povzun A.S., Rybin A.V., Sal'nikova T.S., Fetisova A.S., Shpilevaya N.I., Yakovleva A.A., Lila A.M.

Direct interleukin-6 blockade in real-world clinical practice — a path to rationalization of pharmacotherapy and control of rheumatoid arthritis	44
--	----

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Galushko E.A., Zotkin E.G.

Are we treating rheumatoid arthritis correctly in patients with cardiovascular diseases? At the crossroads of knowledge and opportunities	54
---	----

Beketova M.F., Salugina S.O., Fedorov E.S., Torgashina A.V., Zakharova E.Yu., Milovanova N.V., Shmarin V.V., Lila A.M.

Results of molecular genetic testing in 115 patients with suspected monogenic autoinflammatory disease	63
--	----

Nikishina I.P., Matkava V.G., Arsenyeva S.V., Gasymov E.G.

Use of palovarotene in pathogenetic therapy of fibrodysplasia ossificans progressiva: real-world clinical practice experience	71
---	----

Koillubaeva G.M., Lisitsyna T.A., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Glukhova S.I., Lila A.M.

Clinical features and prognostic factors associated with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus in patients of the Kyrgyz population	80
---	----

Chetina E.V., Kushnareva I.G., Makarov M.A.

Molecular mechanisms of taurine effect on the metabolism of blood cells and chondrocytes of knee articular cartilage in patients with late-stage rheumatoid arthritis	90
---	----

Gavrikova Yu.A., Dolgov V.V., Simonova E.N., Zagrebneva A.I.

Baricitinib in rheumatoid arthritis in real-world clinical practice: pooled analysis of the overall patient cohort and a subgroup of patients with difficult-to-treat disease according to the Moscow registry	98
--	----

REVIEWS

Baranovsky A.Yu., Maslyanskiy A.L.

Pathogenetic and metabolic basis of therapeutic nutrition in rheumatic diseases	106
---	-----

Salugina S.O., Fedorov E.S., Torgashina A.V., Kaleda M.I., Beketova M.F., Sukhanina A.Yu.

Skin involvement in rare monogenic autoinflammatory diseases. Part 2	113
--	-----

Gizatullina R.R., Gafuryanova E.M., Latypova L.A., Tyurin A.V.

Body composition changes in musculoskeletal diseases	119
--	-----

Belov B.S., Muravyeva N.V., Baranova M.M.

Safety of Janus kinase inhibitors in rheumatology: current state of the issue	125
---	-----

Karateev A.E., Nesterenko V.A.

Tendon and ligament disorders in the practice of a rheumatologist and traumatologist-orthopedist. Descriptive review	131
--	-----

EXPERT COUNCIL

Lila A.M., Solovyev S.K., Aseeva E.A., Anoshenkova O.N., Trofimov E.A., Zakharova E.V., Kozlovskaya N.L., Stolyarevich E.S.

New opportunities for anti-B-cell therapy in lupus nephritis. Resolution of the expert council	140
--	-----

Эпштейна–Барр вирусная инфекция и ревматические заболевания

Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С.

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

Вирус Эпштейна–Барр — широко распространенный герпесвирус 4-го типа, которым инфицировано свыше 90% населения планеты. Его роль в развитии ревматических заболеваний активно изучается. В статье представлен анализ ключевых аспектов этой взаимосвязи, основанный на современных исследованиях.

Ключевые слова: Эпштейна–Барр вирус; системная красная волчанка; ревматоидный артрит; болезнь Шегрена.

Контакты: Марина Михайловна Баранова; baranovamarina103@gmail.com

Для цитирования: Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС. Эпштейна–Барр вирусная инфекция и ревматические заболевания. Современная ревматология. 2026;20(1):7–12. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-7-12>

Epstein–Barr virus infection and rheumatic diseases

Baranova M.M., Muravyeva N.V., Belov B.S.

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

Epstein–Barr virus is a highly prevalent human herpesvirus type 4, infecting more than 90% of the world's population. Its role in the development of rheumatic diseases is actively being investigated. This article presents an analysis of key aspects of this association based on current research.

Keywords: Epstein–Barr virus; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; Sjögren's disease.

Contact: Marina Mikhailovna Baranova; baranovamarina103@gmail.com

For citation: Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS. Epstein–Barr virus infection and rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-7-12>

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), получивший название в честь английского вирусолога профессора Майкла Энтони Эпштейна и его аспирантки Ивонны Барр, является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов герпеса человека 4-го типа. В процессе репликации ВЭБ экспрессируется свыше 70 различных вирус-специфических белков. Выделяют следующие белковые антигены (АГ), выявление антител (АТ) к которым позволяет дифференцировать стадию инфекции, вызванной ВЭБ: Early antigen (EA) — ранний, Epstein–Barr nuclear antigen (EBNA1) — ядерный, Viral capsid antigen (VCA) — капсидный, Latent membrane protein (LMP) — латентный мембранный белок. После попадания в организм человека и короткого начального цикла ВЭБ пожизненно персистирует в В-клетках (так называемая латентная фаза). Реактивация ВЭБ характеризуется наличием вирусной ДНК в крови, сыровоточных АТ класса IgM/IgG к VCA и EA. Следует отметить, что после реактивации вируса IgG к VCA могут обнаруживаться в периферической крови в течение всей жизни, в то время как IgG к EA — от 6 мес до 2 лет [1–3].

Эпштейна–Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) — одна из самых распространенных в мире: к 40-летнему возрасту не менее 90% населения инфицировано ВЭБ [1]. Инфекция передается через слюну, редко — через грудное молоко и при трансплантации органов или тканей [1, 2]. Основные кле-

точные мишени ВЭБ — В-лимфоциты и эпителиальные клетки. ВЭБ-инфицированные клетки сосредоточены главным образом в лимфоидных органах, лишь около 1% из них циркулируют в периферической крови [4].

Типичным клиническим проявлением ЭБВИ является инфекционный мононуклеоз (ИМ). Источником инфекции при ИМ выступают больные с клинически выраженной или стертой формой болезни и здоровые вирусоносители. Первичное заражение обычно происходит в детском и подростковом возрасте, при этом лишь у 20–30% инфицированных развивается манифестная форма болезни: повышение температуры до фебрильных цифр, боль в горле, увеличение лимфатических узлов, селезенки, появление пятнисто-папулезной или папулезной сыпи на туловище и руках, иногда узловой или полиморфной экссудативной эритемы.

При неспособности иммунной системы контролировать ЭБВИ развивается хроническая форма болезни. Факторами риска хронизации ЭБВИ являются высокие титры АТ к ВЭБ и большое количество (>300) копий ДНК вируса в крови во время острой инфекции.

Хроническая активная ЭБВИ может приводить к иммунным нарушениям, способствуя развитию ряда онкологических и аутоиммунных заболеваний. Показано, что 1% всех новообразований вызваны ВЭБ, в том числе лимфома Беркитта, ходжкинская лимфома, экстранодальная

Т/НК-клеточная назальная лимфома, ангиоиммуобластоидная Т-клеточная лимфома, лимфогранулематоз, В-клеточная лимфома пожилых людей, плазмобластная лимфома, лимфоэпителиальноподобная карцинома желудка, печени, слюнных желез, тимуса, кишечника и др. Аутоиммунные заболевания, патогенетически связанные с ВЭБ, включают системную красную волчанку (СКВ), ревматоидный артрит (РА), синдром Шегрена (СШ), рассеянный склероз [1].

ВЭБ как триггер ревматических заболеваний (РЗ)

Механизмами, приводящими к развитию аутоиммунного процесса, являются поликлональная активация В-лимфоцитов, дефицит CD8⁺ Т-лимфоцитов, молекулярная мимикрия, модификация клеточных АГ, активация суперАГ, адьювантный эффект [4]. Эти механизмы универсальны для различных инфекционных агентов, поэтому при ВЭБ может быть задействован любой из них.

Поликлональная активация В-лимфоцитов заключается в том, что вирус вызывает антигеннезависимую пролиферацию В-лимфоцитов. Это может привести к выживанию запрещенного клона В-лимфоцитов, синтезирующих аутоАТ [2]. В качестве белков ВЭБ, модулирующих иммунный ответ, выступают латентные мембранные белки LMP1 и LMP2. LMP1 является функциональным гомологом CD40 и действует как активный рецептор. Он стимулирует экспрессию фактора активации В-клеток и лиганда, индуцирующего их пролиферацию, которые опосредуют выживание В-клеток и Т-независимую продукцию АТ [5]. Т. Minamitani и соавт. [6] на мышиных моделях обнаружили, что кодируемый ВЭБ LMP2A, имитируя внутриклеточные сигнальные пути рецептора В-лимфоцитов, способствует гиперактивности В-клеток, их дифференцировке в плазматические клетки, продуцирующие низкоаффинные АТ, и тем самым развитию волчаночноподобного синдрома, характеризующегося продукцией АТ к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антикардиолипиновых АТ, отложением иммунных комплексов в почках. Патогенетическое значение указанного механизма для ВЭБ заключается в снижении строгости отбора В-клеток иммунной системой, что обеспечивает персистенцию и выживание ВЭБ-инфицированных клеток. Экспрессия LMP2A у трансгенных мышей приводит к синтезу АТ к Sm, специфичных для СКВ [7].

ВЭБ способен продуцировать вирусные интерлейкины 10-подобные белки (ВИЛ10). ВИЛ10 подавляют выработку цитокинов CD4⁺ Т-лимфоцитами, пролиферацию и дифференцировку В-клеток, функциональную активность макрофагов и дендритных клеток, в том числе продукцию интерферонов. Указанные механизмы вызывают снижение клиренса инфицированных клеток, усиление презентации АГ дендритными клетками, что, с одной стороны, способствует переходу ВЭБ в латентное состояние с последующей персистенцией в клетках человека, а с другой — может индуцировать аутоиммунный ответ у генетически предрасположенных индивидов [5].

Один из механизмов повреждения костной ткани при РА может быть ассоциирован с ВЭБ-инфицированными В-лимфоцитами синовиальной оболочки. Обнаружено, что указанные клетки продуцируют рецептор активатора ядерного транскрипционного фактора каппа В, который действует как хемокин, стимулирующий остеокласты, и играет значительную роль в формировании костных эрозий [8, 9].

Существует предположение о ведущем значении дефицита CD8⁺ Т-лимфоцитов в развитии хронических аутоиммунных заболеваний, в том числе на фоне ВЭБ-инфекции. Первичный дефицит CD8⁺ Т-лимфоцитов способствует снижению контроля над ВЭБ, что приводит к росту вирусной нагрузки, усилению продукции АГ и распространению инфекции в органе-мишени. Впоследствии происходит клональная экспансия ВЭБ-инфицированных аутореактивных В-лимфоцитов в орган-мишень, инфильтрация органа-мишени аутореактивными Т-лимфоцитами, формирование эктопических лимфоидных фолликулов. Аутореактивные В-лимфоциты функционируют как антигенпрезентирующие клетки, поддерживая выживание и активацию Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, секретируют цитокины, привлекающие макрофаги и дополнительные В-лимфоциты, усиливая аутоиммунный процесс [10].

В исследовании А.Н. Draborg и соавт. [11] у 22 больных СКВ было выявлено значимое снижение количества активированных CD69⁺ Т-клеток при стимуляции *ex vivo* рекомбинантными EBNA1 и EA в образцах гепаринизированной цельной крови по сравнению с таковым у здоровых лиц контрольной группы (КГ). Также было обнаружено значимое снижение процента Т-клеток, продуцирующих интерферон γ при стимуляции EBNA1, т. е. наблюдалась функциональная недостаточность Т-клеток. Примечательно, что указанные отличия в Т-клеточном иммунном ответе отсутствовали при стимуляции стафилококковым энтеротоксином В. По мнению авторов, результаты, полученные в отношении Т-лимфоцитов, активированных рекомбинантными АГ ВЭБ, не являются следствием общего дефекта Т-клеточного иммунитета у больных СКВ, а специфичны для ВЭБ [11]. Кроме того, у пациентов с РА наблюдается нарушение функции ВЭБ-специфических цитотоксических Т-клеток, что может способствовать недостаточному иммунному ответу на клетки, инфицированные ВЭБ, дополнительно подтверждая участие ВЭБ в патогенезе РА [12].

Молекулярная мимикрия заключается в синтезе антивирусных АТ, которые, с одной стороны, являются основной защитой организма, а с другой — оказывают повреждающее действие на клетки хозяина за счет перекрестных реакций между вирусными АГ и клетками организма (см. таблицу). Молекулярная мимикрия обусловлена сходством последовательности аминокислот, которая может быть случайной или результатом внедрения части вирусного белка в клетку-хозяина при вирусной репликации [2, 13].

Менее изучены другие иммунные механизмы, приводящие к аутоиммунным нарушениям у пациентов с хронической ЭБВИ. В частности, в литературе описана роль ВЭБ как суперАГ, вызывающего активацию Т-лимфоцитов. В этом случае многочисленные активированные CD4⁺ Т-клетки выделяют большое количество цитокинов, поддерживая хронический воспалительный ответ, характерный для СКВ [26]. Адьювантный эффект в отношении иммунной системы заключается в том, что вирус, стимулируя образующие рецепторы антигенпрезентирующих клеток (например, Toll-подобные рецепторы, TLR), усиливает выработку цитокинов, активирующих адаптивные клетки иммунитета. При этом активация аутореактивных В-лимфоцитов способствует усугублению аутоиммунных реакций [27]. Аутоиммунное поражение при ВЭБ-инфекции может усиливаться за счет повышенной экспрессии TLR7, TLR8 и TLR9 под

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

АГ-мишени ВЭБ и перекрестно реагирующие аутоАТ
EBV target antigens and cross-reactive autoantibodies

Источник	АГ ВЭБ	АутоАТ
СКВ		
M.R. Arbuckle и соавт., 1999 [14], J.A. James и соавт., 2006 [15], B.D. Poole и соавт., 2006 [16]	EBNA1	SmB
M.T. McClain и соавт., 2005 [17], J.A. James и соавт., 2006 [15], B.D. Poole и соавт., 2006 [16]	EBNA1	Ro60
A. Sabbatini и соавт., 1993 [18], J.A. James и соавт., 2006 [15], B.D. Poole и соавт., 2006 [16]	EBNA1	SmD
K. Sundag и соавт., 2004 [19], P. Yadav и соавт., 2011 [20]	EBNA1	дсДНК
K. Csorba и соавт., 2019 [21]	EBNA1	C1q
M. Incaprera и соавт., 1998 [22], B.D. Poole и соавт., 2006 [16]	EBNA2	SmD
РА		
C. Baboonian и соавт., 1991 [23], J.M. Davies и соавт., 1999 [24]	EBNA1	Коллаген II типа
C. Baboonian и соавт., 1991 [23]	EBNA1	Цитокератин
N.H. Trier и соавт., 2018 [25]	EBNA2 (цитруллинированный)	Цитруллинированные АГ

действием вируса [28, 29]. Аномальная активация TLR7 индуцирует экспрессию LMP1 в ВЭБ-инфицированных клетках, увеличивая продукцию интерферона I типа у пациентов с СКВ, стимулируя образование аутоАТ и утяжеляя течение болезни [30].

Эпидемиологическая связь ВЭБ и РЗ

В популяции больных СКВ АТ к различным АГ ВЭБ выявляются чаще, чем у лиц КГ. В частности, А.Н. Draborg и соавт. [11] показали, что АТ к ВЭБ EA/D классов IgG, IgA и IgM встречаются у больных СКВ в 73, 64 и 27% случаев, в КГ — в 9, 9 и 5% соответственно. Сходные результаты представлены в масштабном систематическом обзоре и метаанализе [31]. По данным N.R. Jog и соавт. [32], уровни IgG к VCA и IgG к EA были значимо выше у больных СКВ по сравнению с таковыми в КГ, а также ассоциировались с развитием клинически манифестной СКВ у родственников больных СКВ (отношение шансов, ОШ 1,28; 95% доверительный интервал, ДИ 1,07–1,53; $p=0,007$ и ОШ 1,43; 95% ДИ 1,06–1,93; $p=0,02$ для IgG к VCA и IgG к EA соответственно). Также показано, что появление АТ к EBNA1 предшествовало развитию СКВ у некоторых пациентов [33]. Кроме того, наряду с высокими уровнями ВЭБ-специфических АТ больные СКВ имеют высокую вирусную нагрузку (ДНК ВЭБ в мононуклеарах периферической крови), до 15 раз превышающую аналогичный показатель в КГ [34].

По данным эпидемиологических исследований, у больных РА вирусная нагрузка (ДНК ВЭБ в слюне и мононуклеарах периферической крови) значимо выше, чем в КГ. Аналогичные различия наблюдались в отношении ДНК и мРНК ВЭБ в синовиальной оболочке пациентов с РА по сравнению с КГ [35–37]. Более того, продемонстрирован более высокий уровень АТ (IgG) к EA ВЭБ у больных с доклинической стадией РА по сравнению с КГ. При этом уровень IgG EA ВЭБ коррелировал с уровнем IgM ревматоидного фактора (РФ) [38]. Систематический обзор и мета-

анализ подтвердили высокую распространенность ВЭБ в популяции больных РА [39].

СШ был в числе первых аутоиммунных заболеваний, при которых описана ассоциация с ВЭБ. Одной из мишеней для аутоАТ при СШ выступает рибонуклеопротеиновый аутоАГ La/SSB, с которым связываются не только все клеточные РНК, транскрибируемые РНК-полимеразой III, но и ВЭБ РНК — EBER1 и EBER2. Предполагается, что у лиц с нарушенным Т-клеточным иммунным ответом и генетической предрасположенностью к аутоиммунитету инфицирование ВЭБ может приводить к потере иммунологической толерантности к La с выработкой АТ к La/SSB (анти-La/SSB) [40]. На вероятную патогенетическую взаимосвязь ЭБВИ и СШ указывает повышенный уровень ДНК ВЭБ в биоптатах слезных и слюнных желез у больных СШ [41]. Присутствие ВЭБ в слюнных железах и образцах слюны коррелировало с тяжестью течения СШ и развитием экстраглангулярных проявлений, в частности васкулита [42]. Кроме того, у больных СШ отмечено повышение уровня EA-IgG в крови, а в эктопических лимфоидных структурах идентифицированы аутореактивные В-клетки, инфицированные ВЭБ [43, 44].

**Коморбидная ВЭБ-инфекция
и дифференциальная диагностика**

Существуют данные, свидетельствующие о снижении иммунного контроля над ВЭБ и ассоциированной с этим более высокой частоте реактивации ЭБВИ у больных СКВ [45]. Реактивация ВЭБ связана с обострением СКВ, а уровни ВЭБ-специфических АТ коррелируют с активностью СКВ [5, 32, 46]. Вместе с тем ЭБВИ способна осложнять течение СКВ. Согласно данным китайских ученых, у 54 338 больных СКВ наиболее частыми причинами смерти были пневмония (37%), синдром полиорганной недостаточности (25%) и почечная недостаточность (19%). Значимым фактором риска развития критического состояния была в том числе сопутствующая ЭБВИ (относительный риск 1,52; 95% ДИ 1,16–1,98; $p=0,0020$) [47].

В литературе представлены описания случаев реактивации ЭБВИ у больных с иммуновоспалительными РЗ. Так, у больной РА диагностирован энцефалит, вызванный ВЭБ [48]. У пациентки с СКВ и аутоиммунным гепатитом констатирована активная ЭБВИ, подтвержденная выявлением ДНК ВЭБ в лимфоцитах периферической крови, а в дальнейшем возникла резистентная к терапии лимфома [49]. Описано развитие у больной СКВ редкой формы ВЭБ-позитивной плазмобластной лимфомы толстой кишки [50]. По данным систематического обзора и метаанализа, обнаружена значимая связь между наличием ВЭБ и появлением лимфопролиферативных заболеваний у больных РА (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,29–2,73) [39].

ЭБВИ как коморбидная инфекция была изучена отечественными авторами у 67 больных СКВ. У 56,7% из них были выявлены IgG к VCA ВЭБ в диагностическом титре. Активная ВЭБ-инфекция, на которую указывало присутствие IgM и АГ, диагностирована у 28,3% больных. Обнаружена значимая корреляция высоких уровней АТ к ВЭБ с наличием капиллярита ($p=0,03$, $r=0,69$), ливедо ($p=0,001$, $r=0,84$), лихорадки ($p=0,0001$, $r=0,74$), полиартралгий ($p=0,001$, $r=0,74$), лимфаденопатии ($p=0,0001$, $r=0,78$), сыпи ($p=0,04$, $r=0,84$), кардита ($p=0,009$, $r=0,62$), гепатомегалии ($p=0,04$, $r=0,62$), поражения центральной нервной системы ($p=0,05$, $r=0,68$). Содержание антинуклеарного фактора (АНФ) и РФ коррелировало с уровнем АТ к EA ВЭБ ($r=0,48$; $p=0,01$). Важно подчеркнуть, что у больных СКВ с ЭБВИ воспалительный процесс нередко приобретал полиморфный затяжной характер, отмечался недостаточный эффект глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков [51].

С коморбидностью неразрывно связаны вопросы дифференциальной диагностики. Известно, что на вирусный артрит приходится около 1% всех случаев острого артрита. При этом ВЭБ может выступать в качестве одного из этиологических факторов. Важно помнить, что при остром вирусном артрите могут выявляться низкие уровни РФ и АНФ, поэтому ключевое значение в дифференциальной диагностике имеют данные эпидемиологического анамнеза и результаты серологического исследования [52].

В клинической практике нередко возникает необходимость проводить дифференциальную диагностику между

СКВ и ЭБВИ из-за сходных клинических симптомов (лихорадка, сыпь, артралгии, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, психоз и др.) и отклонений в лабораторных показателях (лейкопения, тромбоцитопения, изменения мочи, АНФ-Нер₂, анти-дсДНК). Отличительными признаками ЭБВИ выступают наличие лимфоцитоза, более низкое содержание АНФ-Нер₂ и анти-дсДНК, отсутствие фотосенсибилизации и эффекта терапии ГК и цитостатиками. И, безусловно, как было упомянуто выше, важно учитывать данные эпидемиологического анамнеза и результаты серологического обследования. Также в литературе представлены описания случаев ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний, ошибочно расцененных как СКВ [53, 54].

У детей ЭБВИ может протекать под маской системного варианта ювенильного РА. Так, отечественные ученые наблюдали пациента с лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, гепатомегалией, полиартритом и высокими острофазовыми показателями. При серологическом обследовании выявлены АТ к ВЭБ в диагностических титрах, что позволило верифицировать диагноз. На фоне терапии иммуноглобулином человека с повышенным содержанием АТ к ВЭБ были купированы симптомы заболевания, нормализовались лабораторные показатели, существенно снизился уровень АТ к ВЭБ [55].

Заключение

ВЭБ — значимый триггер РЗ, действие которого опосредовано механизмами молекулярной мимикрии, дисрегуляции иммунитета и хронического воспаления. Реактивация ЭБВИ приводит к осложненному течению РЗ и требует проведения дифференциальной диагностики из-за схожести клинической симптоматики, ВЭБ-ассоциированной индукции острофазовых показателей и специфических маркеров РЗ. При этом высокая изменчивость ВЭБ и способность уклоняться от иммунного ответа делают невозможной вакцинопрофилактику. Вместе с тем проводятся исследования, посвященные таргетной терапии ЭБВИ, результаты которых еще предстоит оценить. Таким образом, многие вопросы, касающиеся ЭБВИ, в настоящее время не решены, что диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. https://library.mededtech.ru/rest/documents/Inf_mononuclpdf23/
2. Robinson WH, Younis S, Love ZZ, et al. Epstein-Barr virus as a potentiator of autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Nov; 20(11):729–740. doi: 10.1038/s41584-024-01167-9.
3. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021 Jan 7;11:587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380.
4. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases-2008. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):8–12.
5. Jog NR, James JA. Epstein Barr Virus and Autoimmune Responses in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2021 Feb 3; 11:623944. doi: 10.3389/fimmu.2020.623944.
6. Minamitani T, Yasui T, Ma Y, et al. Evasion of affinity-based selection in germinal centers by Epstein-Barr virus LMP2A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Sep 15;112(37):11612–7. doi: 10.1073/pnas.1514484112.
7. Wang H, Nicholas MW, Conway KL, et al. EBV latent membrane protein 2A induces autoreactive B cell activation and TLR hypersensitivity. *J Immunol*. 2006 Sep 1;177(5):2793–802. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.2793.
8. Croia C, Serafini B, Bombardieri M, et al. Epstein-Barr virus persistence and infection of autoreactive plasma cells in synovial lymphoid structures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 1;72(9):1559–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202352.
9. Takei M, Kitamura N, Nagasawa Y, et al. Are Viral Infections Key Inducers of Autoimmune Diseases? Focus on Epstein-Barr Virus. *Viruses*. 2022 Aug 27;14(9):1900. doi: 10.3390/v14091900.
10. Pender MP. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis*. 2012; 2012:189096. doi: 10.1155/2012/189096.
11. Draborg AH, Jacobsen S, Westergaard M, et al. Reduced response to Epstein-Barr virus antigens by T-cells in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus Sci Med*. 2014 Apr 1; 1(1):e000015. doi: 10.1136/lupus-2014-000015.
12. Takei M, Ishiwata T, Mitamura K, et al. Decreased expression of signaling lymphocytic-activation molecule-associated protein (SAP) transcripts in T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunol*. 2001 Apr;

- 13(4):559-65. doi: 10.1093/intimm/13.4.559.
13. Горячев ДВ, Егорова ОН, Балабанова РМ. Системная красная волчанка и вирусные инфекции. Научно-практическая ревматология. 2000;(3):45-54.
- Goryachev DV, Egorova ON, Balabanova RM. Systemic lupus erythematosus and viral infections. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia*. 2000;(3):45-54. (In Russ.).
14. Arbuckle MR, Reichlin M, Harley JB, et al. Shared early autoantibody recognition events in the development of anti-Sm B/B' in human lupus. *Scand J Immunol*. 1999 Nov; 50(5):447-55. doi: 10.1046/j.1365-3083.1999.00640.x.
15. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Sep; 18(5):462-7. doi: 10.1097/01.bor.0000240355.37927.94.
16. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, et al. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity. 2006 Feb;39(1):63-70. doi: 10.1080/08916930500484849.
17. McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, et al. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med*. 2005 Jan;11(1):85-9. doi: 10.1038/nm1167.
18. Sabbatini A, Bombardieri S, Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA I. *Eur J Immunol*. 1993 May;23(5):1146-52. doi: 10.1002/eji.1830230525.
19. Sundar K, Jacques S, Gottlieb P, et al. Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-Sm antibodies. *J Autoimmun*. 2004 Sep;23(2):127-40. doi: 10.1016/j.jaut.2004.06.001.
20. Yadav P, Tran H, Ebege R, et al. Antibodies elicited in response to EBNA-1 may cross-react with dsDNA. *PLoS One*. 2011 Jan 4;6(1):e14488. doi: 10.1371/journal.pone.0014488.
21. Csorba K, Schirmbeck LA, Tuncer E, et al. Anti-C1q Antibodies as Occurring in Systemic Lupus Erythematosus Could Be Induced by an Epstein-Barr Virus-Derived Antigenic Site. *Front Immunol*. 2019 Nov 7;10:2619. doi: 10.3389/fimmu.2019.02619.
22. Incaprera M, Rindi L, Bazzichi A, et al. Potential role of the Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol*. 1998 May-Jun;16(3):289-94.
23. Baboonian C, Venables PJ, Williams DG, et al. Cross reaction of antibodies to a glycine/alanine repeat sequence of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 with collagen, cytokeratin, and actin. *Ann Rheum Dis*. 1991 Nov;50(11):772-5. doi: 10.1136/ard.50.11.772.
24. Davies JM, Mackay IR, Rowley MJ. Rheumatoid arthritis sera react with a phage-displayed peptide selected by a monoclonal antibody to type II collagen that has homology to EBNA-1. *Autoimmunity*. 1999;30(1):53-9. doi: 10.3109/08916939908994760.
25. Trier NH, Holm BE, Heiden J, et al. Antibodies to a strain-specific citrullinated Epstein-Barr virus peptide diagnoses rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2018 Feb 27;8(1):3684. doi: 10.1038/s41598-018-22058-6.
26. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodriguez L, et al. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 2019 Nov;158(3):153-160. doi: 10.1111/imm.13103.
27. Münz C, Lünemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol*. 2009 Apr;9(4):246-58. doi: 10.1038/nri2527.
28. Martin HJ, Lee JM, Walls D, et al. Manipulation of the toll-like receptor 7 signaling pathway by Epstein-Barr virus. *J Virol*. 2007 Sep;81(18):9748-58. doi: 10.1128/JVI.01122-07.
29. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection. *Herpesviridae*. 2011 Jan 5; 2(1):1. doi: 10.1186/2042-4280-2-1.
30. Valente R.M., Ehlers E., Xu D., Ahmad H., Steadman A., Blasnitz L. et al. Toll-Like receptor 7 stimulates the expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *PLoS One*. 2012;7(8):e43317. doi: 10.1371/journal.pone.0043317.
31. Li ZX, Zeng S, Wu HX, Zhou Y. The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2019 Feb;19(1):23-36. doi: 10.1007/s10238-018-0535-0.
32. Jog NR, Young KA, Munroe ME, et al. Association of Epstein-Barr virus serological reactivation with transitioning to systemic lupus erythematosus in at-risk individuals. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1235-1241. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215361.
33. Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus infection induces lupus autoimmunity. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006;64(1-2):45-50.
34. Moon UY, Park SJ, Oh ST, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):R295-302. doi: 10.1186/ar1181.
35. Balandraud N, Meynard JB, Auger I, et al. Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum*. 2003 May;48(5):1223-8. doi: 10.1002/art.10933.
36. Takeda T, Mizugaki Y, Matsubara L, et al. Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jun;43(6):1218-25. doi: 10.1002/1529-0131(200006)43:6<1218::AID-ANR4>3.0.CO;2-2.
37. Blaschke S, Schwarz G, Moneke D, et al. Epstein-Barr virus infection in peripheral blood mononuclear cells, synovial fluid cells, and synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000 Apr; 27(4):866-73.
38. Fechtner S, Berens H, Bemis E, et al. Antibody Responses to Epstein-Barr Virus in the Preclinical Period of Rheumatoid Arthritis Suggest the Presence of Increased Viral Reactivation Cycles. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr; 74(4):597-603. doi: 10.1002/art.41994.
39. Banko A, Miljanovic D, Lazarevic I, et al. New Evidence of Significant Association between EBV Presence and Lymphoproliferative Disorders Susceptibility in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Viruses*. 2022 Jan 10; 14(1):115. doi: 10.3390/v14010115.
40. Whittingham S, McNeillage LJ, Mackay IR. Epstein-Barr virus as an etiological agent in primary Sjögren's syndrome. *Med Hypotheses*. 1987 Apr;22(4):373-86. doi: 10.1016/0306-9877(87)90033-8.
41. Tsubota K, Fujishima H, Toda I, et al. Increased levels of Epstein-Barr virus DNA in lacrimal glands of Sjögren's syndrome patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995 Oct; 73(5):425-30. doi: 10.1111/j.1600-0420.1995.tb00302.x.
42. Fox RI, Pearson G, Vaughan JH. Detection of Epstein-Barr virus-associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol*. 1986 Nov 15;137(10):3162-8.
43. Pasoto SG, Natalino RR, Chakkour HP, et al. EBV reactivation serological profile in primary Sjögren's syndrome: an underlying trigger of active articular involvement? *Rheumatol Int*. 2013 May;33(5):1149-57. doi: 10.1007/s00296-012-2504-3.
44. Croia C, Astorri E, Murray-Brown W, et al. Implication of Epstein-Barr virus infection in disease-specific autoreactive B cell activation in ectopic lymphoid structures of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2545-57. doi: 10.1002/art.38726.
45. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective. *J Immunol*. 2005 Jun 1;174(11):6599-607. doi: 10.4049/jimmunol.174.11.6599.
46. Chen CJ, Lin KH, Lin SC, et al. High prevalence of immunoglobulin A antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen in adult patients with lupus with disease flare: case control studies. *J Rheumatol*. 2005 Jan; 32(1):44-7.
47. Gao S, Yu Z, Ma X, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in China, 2016-21: a nationwide study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024 Oct;8(10):762-772. doi: 10.1016/S2352-4642(24)00172-X.
48. Nakamura J, Yanagida M, Saito K, et al. Epstein-Barr virus encephalitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2022 Jun 24;6(2):160-162. doi: 10.1093/mrcr/rxab045.

49. Yamashita H, Shimizu A, Tsuchiya H, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking autoimmune hepatitis exacerbation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014 Jul;23(8):833-6. doi: 10.1177/0961203314527367.
50. Haramura T, Haraguchi M, Irie J, et al. Case of plasmablastic lymphoma of the sigmoid colon and literature review. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 28;21(24):7598-603. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7598.
51. Егорова ОН, Балабанова РМ, Сажина ЕГ. Системная красная волчанка и оппортунистические инфекции: распространенность, клинические особенности. Современная ревматология. 2008;2(4):27-33.
- Егорова ОН, Балабанова РМ, Сажина ЕГ. Системная красная волчанка и оппортунистические инфекции: распространенность, клинические особенности. Современная ревматология. 2008;2(4):27-33.
52. Tiwari V, Bergman MJ. Viral Arthritis. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
53. Kim TH, Lee JH, Kim YC, Lee SE. Hydroa vacciniforme-like lymphoma misdiagnosed as cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol*. 2015 Mar;42(3):229-231. doi: 10.1111/cup.12425.
54. Plaza JA, Sanguenza M. Hydroa vacciniforme-like lymphoma with primarily periorbital swelling: 7 cases of an atypical clinical manifestation of this rare cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol*. 2015 Jan; 37(1):20-5. doi: 10.1097/DAD.000000000000158.
55. Бзарова Т, Алексеева Е, Акулова С. Случай Эпштейн-Барр вирусной инфекции, протекавшей под маской системного варианта ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(3):101-106.
- Bzarova T, Alekseeva E, Akulova S. A case of Epstein-Barr virus infection that presented as a systemic variant of juvenile rheumatoid arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2007;6(3):101-106. (In Russ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.10.2025/15.12.2025/23.12.2025

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.

The article was prepared within the framework of a research project under State Assignment № RK 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.

Баранова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>
Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>
Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Анализ структуры потребления и барьеров для доступности генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях в Российской Федерации

Ли́ла А.М.^{1,2}, Древа́ль Р.О.³, Дубинина Т.В.¹, Королев М.А.⁴, Каратеев Д.Е.⁵,
Шипицын В.В.³, Пчельникова П.И.⁶

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Автономная некоммерческая организация «Проектно-исследовательский институт внедрения социальных инициатив», Санкт-Петербург; ⁴Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск; ⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ⁶Общероссийская общественная организация инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда», Москва

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

³Россия, 197046, Санкт-Петербург, ул. Котовского, 3/12А, кв. 31; ⁴Россия, 630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10; ⁵Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ⁶Россия, 115516, Москва, ул. Промышленная, 1, стр.3

Цель исследования — изучение структуры применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и селективных иммунодепрессантов (СИ) при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) в Российской Федерации (РФ), а также анализ ключевых барьеров для обеспечения доступности ГИБП и СИ.

Материал и методы. Проанализированы результаты мониторинга статистических данных о применении ГИБП и СИ при ИВРЗ за 2023–2024 гг., представленных главными внештатными специалистами ревматологами субъектов РФ.

Результаты и обсуждение. Установлено, что в 78 регионах РФ терапией ГИБП и СИ по всем каналам финансирования охвачено 47,02 тыс. больных с ИВРЗ (33,1 пациента на 100 тыс. населения). Частота использования этих препаратов различается в структуре как международных непатентованных наименований и нозологий, так и региональной специфики назначения и каналов финансирования. В субъектах РФ максимальные и минимальные значения показателя «Обеспеченность ГИБП и СИ на 100 тыс. населения, пациентов» различались в 15 раз. Обеспеченность ГИБП и СИ на 100 тыс. населения выше общероссийского показателя выявлена в 34 регионах, тогда как в 44 она была ниже. Отмечены существенные региональные различия в подходах к лекарственному обеспечению (ЛО): в 37 регионах РФ преобладало финансирование из бюджетных средств (средний показатель финансирования по данному каналу — 91%). Система ОМС была активно задействована лишь в 12 субъектах, тогда как в 29 превалировало смешанное финансирование ЛО.

Заключение. Наблюдается положительная динамика в отношении увеличения количества больных с ИВРЗ, получающих ГИБП и СИ. Однако продемонстрированы и существенные региональные различия в подходах к ЛО, что создает барьеры на пути к рациональному использованию инновационной терапии. Необходимы управленческие решения, направленные на увеличение доступности ГИБП и СИ при лечении ИВРЗ.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; генно-инженерные биологические препараты; селективные иммунодепрессанты; лекарственное обеспечение.

Контакты: Руслан Орестович Древаль; ruslandreval@ivsizdav.ru

Для цитирования: Ли́ла АМ, Древа́ль РО, Дубинина ТВ, Королев МА, Каратеев ДЕ, Шипицын ВВ, Пчельникова ПИ. Анализ структуры потребления и барьеров для доступности генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях в Российской Федерации. Современная ревматология. 2026;20(1):13–22. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-13-22>

Analysis of the structure of use and barriers to access to biologic disease-modifying antirheumatic drugs and selective immunosuppressants in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases in the Russian Federation

Lila A.M.^{1,2}, Dreval R.O.³, Dubinina T.V.¹, Korolev M.A.⁴, Karateev D.E.⁵,

Shipitsyn V.V.³, Pchelnikova P.I.⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Social Initiative Implementation Research Institute, Saint Petersburg; ⁴Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ⁵M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ⁶All-Russian Non-profit Organization of disabled people "Russian Rheumatological Association "Nadezhda", Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³3/12A, Kotovskogo Street, Apartment 31, Saint Petersburg 197046, Russia; ⁴10, Akademika Lavrentyeva Prospect, Novosibirsk 630090, Russia; ⁵61/2, Shchepkina Street, Moscow 129110, Russia; ⁶1, Promyshlennaya Street, Build. 3, Moscow 115516, Russia

Objective: to study the structure of use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and selective immunosuppressants (SIs) in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) in the Russian Federation (RF), as well as an analysis of the key barriers to ensuring access to bDMARDs and SIs.

Material and methods. Analysis of the results of monitoring statistical data on the use of bDMARDs and SIs in IMIRDs for 2023–2024, provided by chief external rheumatology specialists of the constituent entities of the RF.

Results and discussion. It was found that in 78 regions of the RF, bDMARD and SI therapy across all funding channels covered 47.02 thousand patients with IMIRDs (33.1 patients per 100 thousand population). The frequency of use of these drugs differs in the structure of both international nonproprietary names (INN) and nosologies, as well as in regional prescribing specifics and funding channels. In the constituent entities of the RF, the maximum and minimum values of the indicator "Provision of bDMARDs and SIs per 100 thousand population, patients" differed 15-fold. Provision of bDMARDs and SIs per 100 thousand population above the nationwide level was identified in 34 regions, whereas in 44 regions it was below. Substantial regional differences in approaches to drug provision (DP) were noted: in 37 regions of the RF, financing from budget funds predominated (average level of funding via this channel was 91%). The compulsory medical insurance (CMI) system was actively used only in 12 constituent entities, whereas in 29 mixed financing of DP prevailed.

Conclusion. A positive trend is observed toward an increase in the number of patients with IMIRDs receiving bDMARDs and SIs. However, substantial regional differences in approaches to DP were demonstrated, which creates barriers to the rational use of innovative therapy. Management decisions aimed at increasing access to bDMARDs and SIs in the treatment of IMIRDs are needed.

Keywords: immune-mediated inflammatory rheumatic diseases; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; selective immunosuppressants; drug provision.

Contact: Ruslan Orestovich Dreval; ruslandreval@ivsizdav.ru

For citation: Lila AM, Dreval RO, Dubinina TV, Korolev MA, Karateev DE, Shipitsyn VV, Pchelnikova PI. Analysis of the structure of use and barriers to access to biologic disease-modifying antirheumatic drugs and selective immunosuppressants in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):13–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-13-22>

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) представляют собой гетерогенную группу нозологий, преимущественно системного, реже локального характера, ведущим проявлением которых является стойкое поражение опорно-двигательного аппарата [1]. Хроническое воспаление, связанное с тяжелыми нарушениями в системе иммунитета, обуславливает вовлечение в патологический процесс не только суставов, мышц, связок и сухожилий, но и практически всех органов и тканей. Медико-социальная значимость ИВРЗ определяется их широкой распространенностью, негативным влиянием на качество жизни больных, высокой временной и стойкой нетрудоспособностью, сокращением продолжительности жизни, в первую очередь вследствие сердечно-сосудистой патологии, в том числе связанной с развитием раннего и тяжелого атеросклероза, а также значительными экономическими затратами [2–4].

Современные возможности лечения ИВРЗ с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и селективных иммунодепрессантов (СИ) во многом изменили стратегию противоревматической терапии и представления о ее потенциале. Впервые стало возможным добиться значительного контроля над активностью болезни с достижением ее ремиссии или низкой активности. В настоящее время важность раннего лечения ИВРЗ общепризнана и неоспорима.

Более того, раннее и более широкое назначение ГИБП и СИ может быть значимым фактором контроля не только прогрессирования этих заболеваний, но и развития коморбидных состояний, что потенциально связано со снижением социально-экономических последствий [4]. Как показали ранее проведенные исследования, подходы к применению ГИБП в разных странах существенно различаются, но в целом доля пациентов с ИВРЗ, нуждающихся в таком лечении, может варьироваться от 15 до 25%. Однако реальные уровни лекарственного обеспечения (ЛО) ГИБП в Российской Федерации (РФ), по данным, опубликованным в 2018 г., составляли 5–6% [5].

Цель работы — изучение особенностей структуры применения ГИБП и СИ для лечения ИВРЗ в РФ, а также анализ ключевых барьеров для обеспечения пациентов этими препаратами.

Материал и методы. Работа основана на данных о количестве пациентов с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА) и системной красной волчанкой (СКВ), у которых применялись ГИБП и СИ, полученных из отчетов главных внештатных специалистов (ГВС) ревматологов 78 субъектов РФ за период 2023–2024 гг., что составляет 88% общего числа субъектов РФ и 97% численности населения страны.

Учитывались следующие каналы финансирования:

- государственные гарантии оказания медицинской помощи в стационарных условиях и условиях дневного стационара (клинико-статистические группы – КСГ – в системе обязательного медицинского страхования – ОМС);
- обеспечение необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) – «федеральная льгота»;
- региональное льготное обеспечение (РЛО).

Анализ барьеров для организации медицинской помощи и ЛО больных с ИВРЗ и доступности ГИБП и СИ основан на экспертных данных ГВС ревматологов 44 субъектов РФ.

Результаты

Обеспеченность ГИБП и СИ пациентов с ИВРЗ с учетом нозологий и каналов финансирования

Анализ охвата терапией ГИБП и СИ пациентов с ИВРЗ в РФ по всем каналам финансирования показал, что данное лечение получают 47 023 больных (33,1 на 100 тыс. населения), из них 19 739 (42,0%) – с РА, 14 389 (30,6%) – с АС, 6906 (14,7%) – с ПсА, 1398 (3,0%) – с СКВ, 4591 (9,8%) – с другими ИВРЗ. При этом в рамках страхового канала (ОМС) финансирования ГИБП и СИ обеспечено 14 562 больных (10,2 на 100 тыс. населения): 6815 (46,8%) – с РА, 3429 (23,5%) – с АС, 1963 (13,5%) – с ПсА, 690 (4,7%) – с СКВ, 1665 (11,4%) – с прочими ИВРЗ. Бюджетный канал финансирования обеспечивает ГИБП и СИ 32 461 больного (22,8 на 100 тыс. населения): из них 12 924 (39,8%) – с РА, 10 960 (33,8%) – с АС, 4943 (15,2%) – с ПсА, 708 (2,2%) – с СКВ, 2926 (9,0%) – с другими ИВРЗ.

Обеспеченность ГИБП и СИ пациентов с ИВРЗ с учетом международных непатентованных наименований (МНН)

Для лечения ИВРЗ применяется 29 МНН ГИБП и СИ [6]. В целом по всем ИВРЗ более 50% назначений приходится на 5 МНН – ритуксимаб, олокизумаб, адалимумаб, секукинумаб и этанерцепт. Если учитывать 80% назначений, то к указанным выше ГИБП необходимо добавить еще 6 МНН – нетакимаб, тофацитиниб, деносумаб, упадацитиниб, голимумаб и цертолизумаба пэгол (табл. 1). Прирост более 50% за год продемонстрировали МНН анифролумаб и анакинра. Положительный прирост также отмечался у следующих МНН: деносумаб, голимумаб, олокизумаб, устекинумаб, рисанкизумаб, меполизумаб, иксекизумаб, гуселькумаб, тофацитиниб, барицитиниб, нетакимаб и упадацитиниб.

С точки зрения ценового сегментирования ГИБП и СИ, учитывая средневзвешенную цену МНН, стоимость ЛО в год и объем выписки, 5 МНН с суммарной выпиской 32% находятся в ценовом диапазоне до 500 тыс. руб. в год, 15 МНН с суммарной выпиской 60% – от 500 тыс. до 1 млн руб. в год, 3 МНН с суммарной выпиской 6% – от 1 до 1,5 млн руб. в год, 3 МНН с суммарной выпиской 1,3% – свыше 1,5 млн руб. в год (рис. 1).

Региональные особенности ЛО

Выявлены существенные различия в обеспечении пациентов ГИБП и СИ в субъектах РФ. Максимальный показатель «Обеспеченность ГИБП и СИ на 100 тыс. населения, пациентов» отмечен в Республике Саха (Якутия) и составляет 119, что в 15 раз превышает минимальный показатель – 8, наблюдаемый в Ростовской области. В целом по РФ этот показатель достигает 33,1. Обеспеченность ГИБП и СИ на

Таблица 1. Доля назначений ГИБП и СИ при ИВРЗ в РФ в 2024 г.
Table 1. Proportion of prescriptions of bDMARDs and SIs in IMIRDs in the RF in 2024

МНН	Доля в выписке в 2024 г., %
Ритуксимаб	13,70
Олокизумаб	10,59
Адалимумаб	10,52
Секукинумаб	9,69
Этанерцепт	8,97
Нетакимаб	6,67
Тофацитиниб	4,69
Деносумаб	4,49
Упадацитиниб	4,48
Голимумаб	3,94
Цертолизумаба пэгол	3,63
Левилимаб	3,36
Инфликсимаб	2,45
Барицитиниб	2,04
Абатацепт	1,89
Тоцилизумаб	1,48
Иксекизумаб	1,38
Устекинумаб	1,16
Гуселькумаб	1,16
Сарилумаб	0,77
Белимумаб	0,71
Нинтеданиб	0,60
Анифролумаб	0,45
Рисанкизумаб	0,41
Анакинра	0,35
Канакинумаб	0,17
Меполизумаб	0,10
Апремиласт	0,10
Сенипрутуг	0,04

100 тыс. населения, превышающая общероссийский показатель, выявлена в 34 регионах, тогда как в 44 она была ниже (рис. 2)

Обеспеченность пациентов ГИБП и СИ в субъектах РФ с учетом каналов финансирования

Вторым важным показателем является «Структура финансирования ГИБП и СИ, %», т. е. преимущественный канал, из которого в субъекте РФ осуществляется финанси-

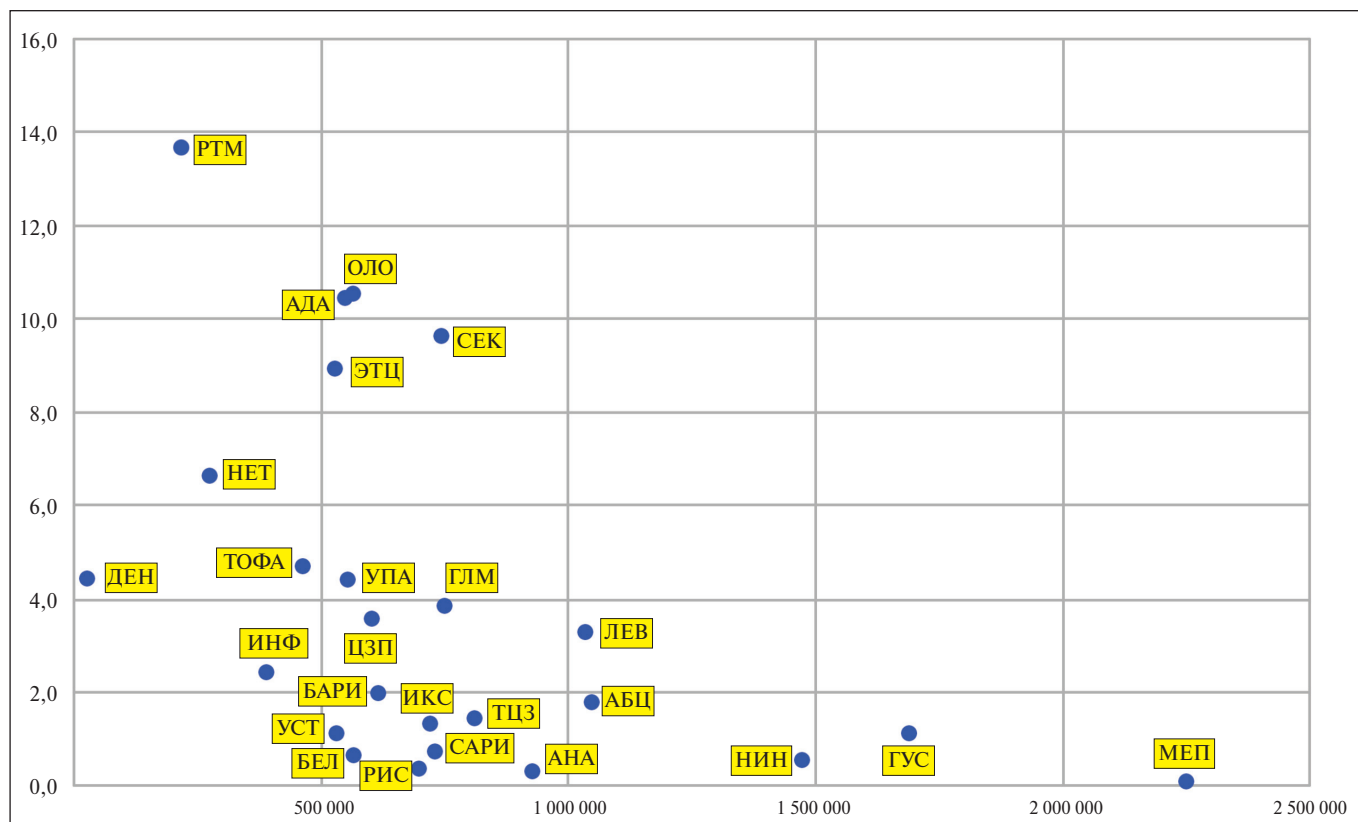


Рис. 1. Ценовое сегментирование ГИБП и СИ без учета МНН, не входящих в актуальную модель КСГ. По оси абсцисс — стоимость ЛО в год с НДС (из расчета средневзвешенной цены МНН при стоимости законченного случая), руб.; по оси ординат — доля в выписке, %. МНН канакинумаб со стоимостью 7 445 637 рублей в год и долей выписки 0,2% на графике не указан. РТМ — ритуксимаб; ОЛО — олокизумаб; АДА — адалимумаб; СЕК — секукинумаб; ЭТЦ — этанерцепт; НЕТ — нетакимаб; ДЕН — деносумаб; ТОФА — тофацитиниб; УПА — упадацитиниб; ГЛМ — голимумаб; ЦЗП — цертолизумаба пэгол; ЛЕВ — левилимаб; ИНФ — инфликсимаб; БАРИ — барицитиниб; УСТ — устекинумаб; ИКС — иксекизумаб; ТЦЗ — тоцилизумаб; АБЦ — абатацепт; БЕЛ — белимумаб; САРИ — сарилумаб; РИС — рисанкизумаб; АНА — анакинра; НИН — нинтеданиб; ГУС — гуселькумаб; МЕП — меполизумаб

Fig. 1. Price segmentation of bDMARDs and SIs excluding INN not included in the current DRG model. X-axis: annual cost of DP including VAT (based on the weighted average INN price at the cost per completed case), RUB; the Y-axis shows the proportion in prescription, %. The INN canakinumab, with an annual cost of RUB 7,445,637 and proportion in prescription of 0.2%, is not shown in the figure. РТМ — rituximab; ОЛО — olokizumab; АДА — adalimumab; СЕК — secukinumab; ЭТЦ — etanercept; НЕТ — netakimab; ДЕН — denosumab; ТОФА — tofacitinib; УПА — upadacitinib; ГЛМ — golimumab; ЦЗП — certolizumab pegol; ЛЕВ — levilimab; ИНФ — infliximab; БАРИ — baricitinib; УСТ — ustekinumab; ИКС — ixekizumab; ТЦЗ — tocilizumab; АБЦ — abatacept; БЕЛ — belimumab; САРИ — sarilumab; РИС — risankizumab; АНА — anakinra; НИН — nintedanib; ГУС — guselkumab; МЕП — mepolizumab

рование ЛО ГИБП и СИ. Регион может использовать страховую (средства ОМС) и/или бюджетную (средства федерального бюджета — ОНЛС или средства регионального бюджета — РЛО) модель финансирования. Исходя из канала финансирования ЛО, все субъекты РФ распределены на три группы:

1. Преимущественное (более 3/4 объема) финансирование ЛО ГИБП и СИ за счет средств ОМС — 12 регионов, средний показатель финансирования по страховому каналу — 88%, по бюджетному — 12% (рис. 3).

2. Преимущественное (более 3/4 объема) финансирование ЛО ГИБП и СИ за счет бюджетных средств — 37 регионов, средний показатель финансирования по страховому каналу — 9%, по бюджетному — 91% (рис. 4).

3. Смешанное финансирование ЛО ГИБП и СИ за счет средств ОМС и бюджетных средств — 29 регионов, средний

показатель финансирования по страховому каналу — 46%, по бюджетному — 54% (рис. 5).

Особенности применения и финансирования внутривенных форм ГИБП в льготном канале ЛО

Анализ структуры назначения ГИБП и СИ показывает, что большая часть (более 60%) ГИБП и СИ, в том числе ГИБП, у которых согласно инструкции по применению предусмотрено внутривенное введение или иные особенности использования, требующие введения препаратов в стационарных условиях, закупается за счет льготных каналов финансирования.

В актуальной модели КСГ (по состоянию на 2025 г.) отсутствует тариф «Введение ГИБП и СИ, полученных из иных источников финансирования, кроме ОМС». В связи с этим при необходимости такого введения оказание пациентам

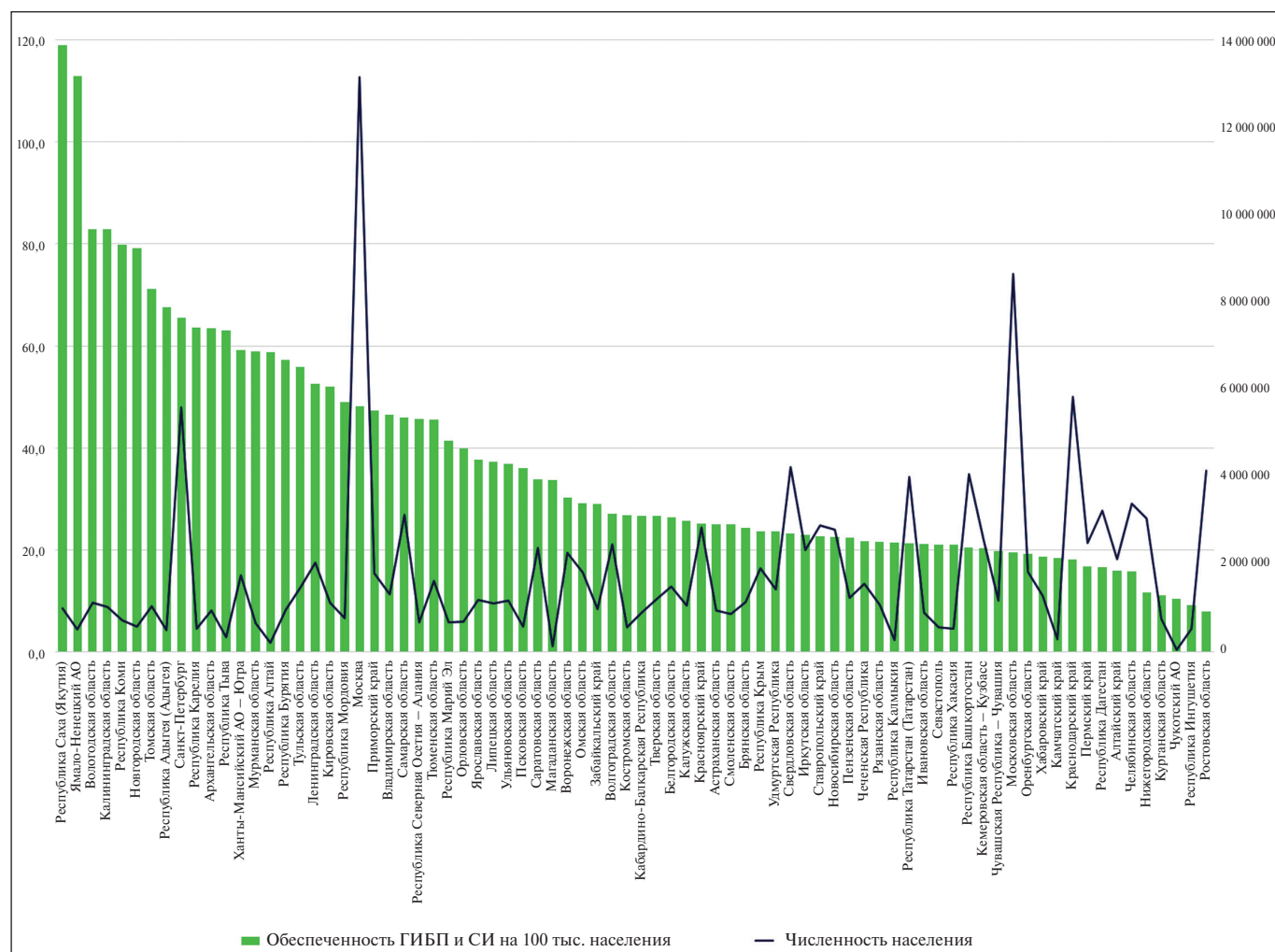


Рис. 2. Обеспеченность ГИБП и СИ на 100 тыс. населения. По левой шкале ординат — обеспеченность ГИБП и СИ на 100 тыс. населения; по правой шкале ординат — численность населения. АО — автономный округ

Fig. 2. Provision of bDMARDs and SIs per 100 thousand population. Left Y-axis shows coverage with bDMARDs and SIs per 100,000 of population; the right Y-axis shows population size. AO — autonomous okrug

медицинской помощи проводится в амбулаторных условиях и предусматривает оплату посещения врача, что нередко противоречит порядку оказания медицинской помощи по профилю «Ревматология» или оплачивается через систему ОМС с использованием базовых тарифов КСГ [7] (табл. 2). Это приводит к существенному повышению стоимости законченного случая оказания медицинской помощи (около 0,36 млрд руб. в год дополнительных расходов).

Как показали расчеты с использованием объема выписки ГИБП с внутривенным путем введения (табл. 3) в бюджетных каналах финансирования — ОНЛС, РЛО (инициация терапии не учитывалась), в них нуждались 4252 (9%) пациентов, при этом их ЛО финансировалось из средств федерального и/или региональных бюджетов.

Расчетное значение тарифа на введение ГИБП и СИ в стационарных условиях и условиях дневного стационара может составлять 7666 руб. для круглосуточного стационара и 1880 руб. для дневного стационара. Согласно анализу тарифных соглашений субъектов в 2025 г., оплата введения

препаратов в рамках продолжения терапии за счет тарифов КСГ st24.002 и ds24.001 возможна и осуществляется с учетом снижения стоимости прерванного случая в размере от 20 до 50% (средневзвешенная величина оплаты тарифа — 43%). Суммарные затраты на введение препаратов, полученных из иных источников финансирования, за исключением ОМС по тарифам st24.002 и ds24.001, ежегодно составляют около 0,52 млрд руб. В то же время использование тарифа на внутривенное введение ГИБП приведет к ежегодным затратам примерно в 0,15 млрд руб., что дает положительный экономический эффект в размере 0,36 млрд руб. в год.

Особенности инициации терапии ГИБП и СИ

Инициация или замена ГИБП и СИ осуществляется по тарифам КСГ или высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) в соответствии с письмом Минздрава России от 28.01.2025 №31-2/И/2-1304 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования»

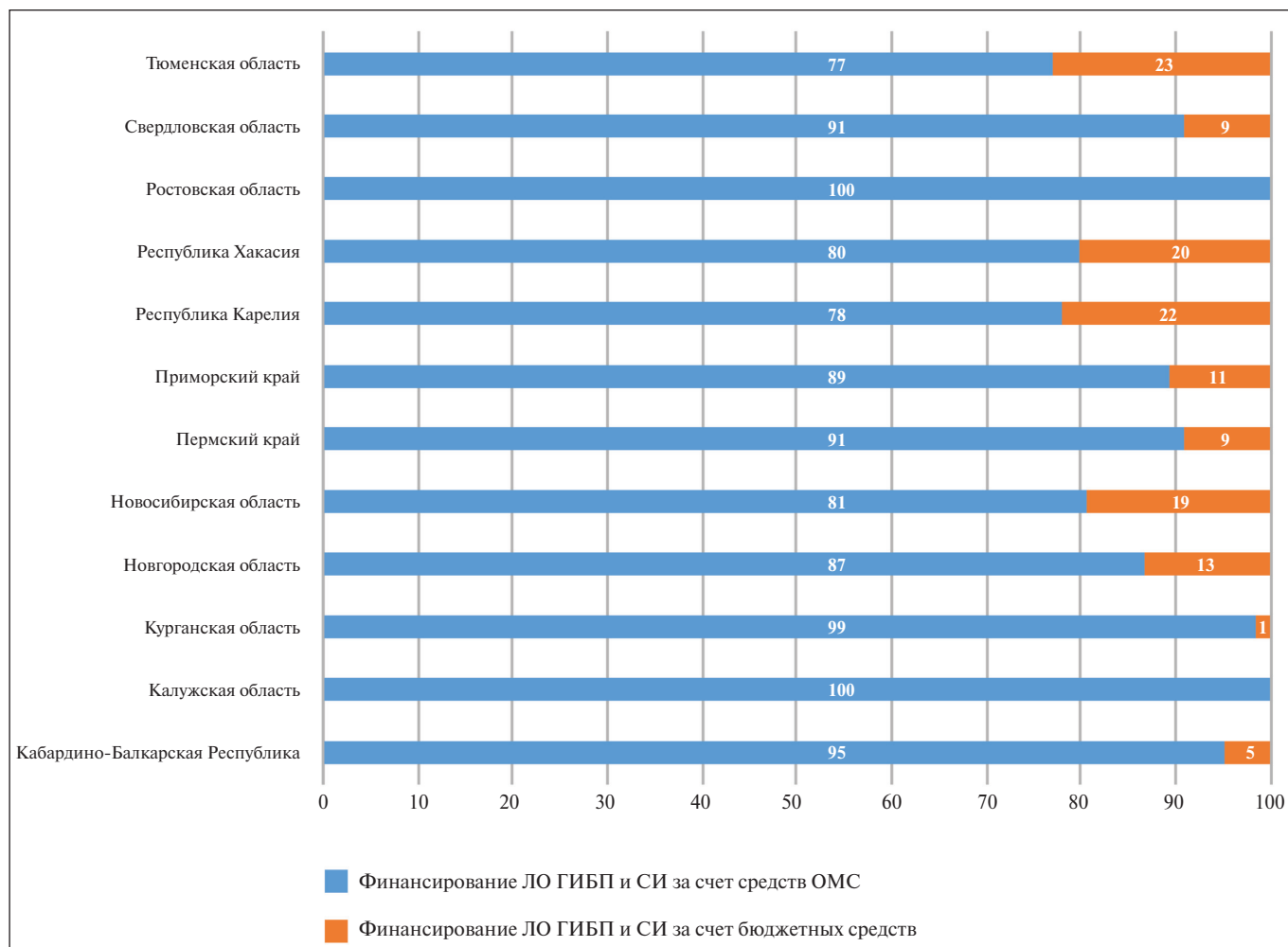


Рис. 3. Структура финансирования ЛО ГИБП и СИ в субъектах РФ с преимущественным привлечением средств ОМС, %
Fig. 3. Structure of DP financing for bDMARDs and SIs in the constituent entities of the RF with predominant use of CMI funds, %

(вместе с «Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования», утвержденными Минздравом России №31-2/115, ФФОМС N 00-10-26-2-06/965 28.01.2025), а также постановлением Правительства РФ от 29.12.2025 №2188 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2026 год и на плановый период 2027 и 2028 годов». В методических рекомендациях применение ГИБП и СИ разделено на инициацию (начало терапии, которое осуществляется с целью дозонасыщения и которое в соответствии с инструкциями по применению лекарственных препаратов предполагает иной режим дозирования, отличный от поддерживающей терапии) с использованием тарифов ВМП или КСГ на инициацию st36.027 и ds36.014 и продолжение терапии (циклическая терапия, поддерживающая) поддерживающими дозами ГИБП и СИ с применением КСГ на продолжение терапии.

Понятие «инициация» нормативно не закреплено. В инструкциях по применению лекарственных препаратов, относящихся к ГИБП и СИ, у некоторых МНН инициация описывается как использование иного режима дозонасыщения

с особыми условиями и кратностью введения. Данная ситуация приводит к неоднозначным трактовкам и различиям в использовании тарифов на инициацию.

Согласно экспертной оценке, перед началом терапии (первое применение) ГИБП и СИ требуется проведение комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования пациента для определения показаний и противопоказаний к лечению, а также оценки безопасности терапии. С целью урегулирования подходов к инициации или замене терапии ГИБП и СИ при ИВРЗ на основании экспертной оценки предлагаются следующие дефиниции.

Инициация терапии

- Всегда считается инициацией госпитализация, в рамках которой выполняется первое введение ГИБП или применение СИ, с использованием комплекса диагностических исследований для выявления показаний и оценки безопасности терапии.

- Всегда считается инициацией госпитализация, в рамках которой выполняются второе и последующие введения лекарственного препарата, если иницирующая доза отличается от поддерживающей в соответствии с ин-

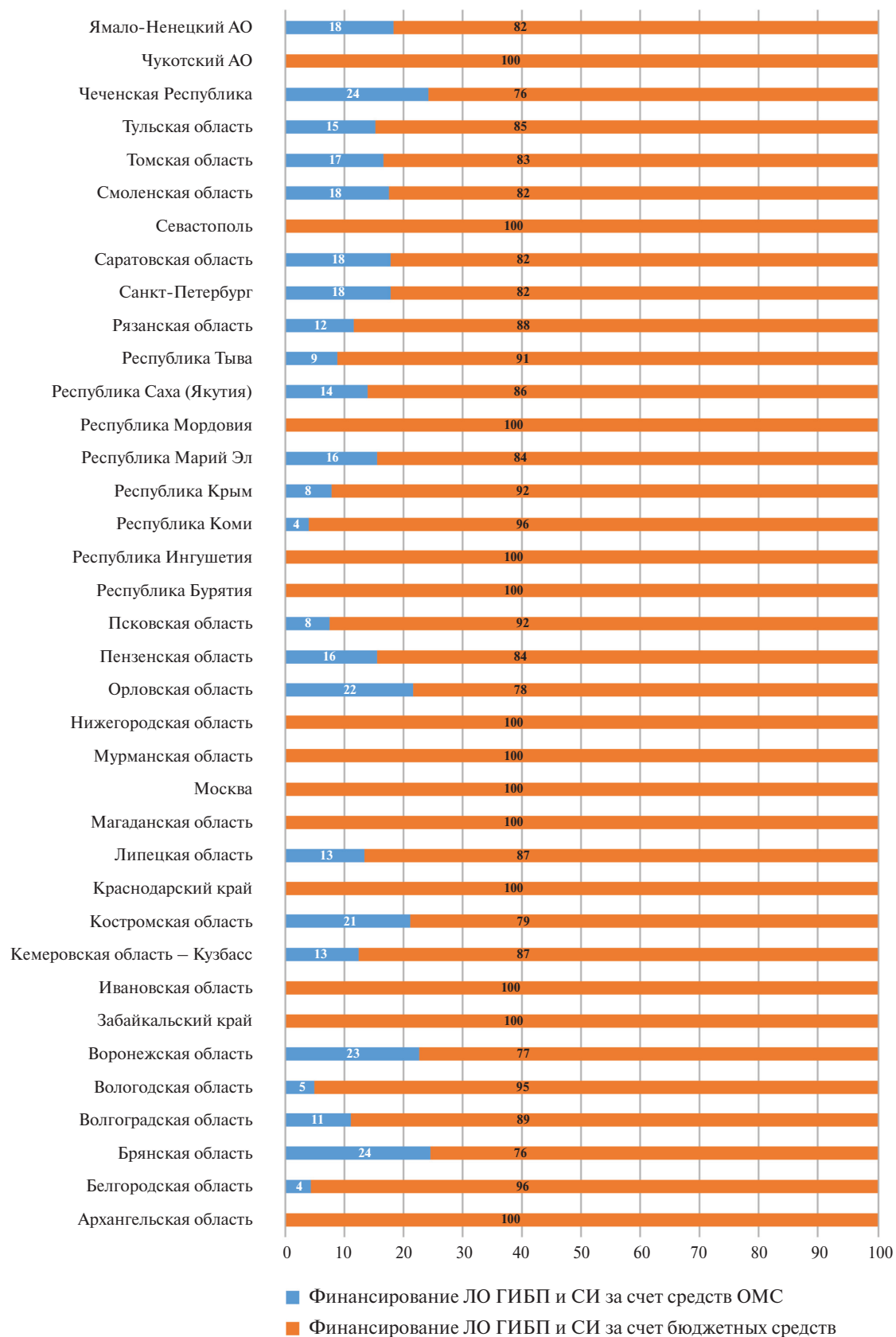


Рис. 4. Структура финансирования ЛО ГИБП и СИ в субъектах РФ с преимущественным привлечением бюджетных средств, %
Fig. 4. Structure of DP financing for bDMARDs and SIs in the constituent entities of the RF with predominant use of budget funds, %

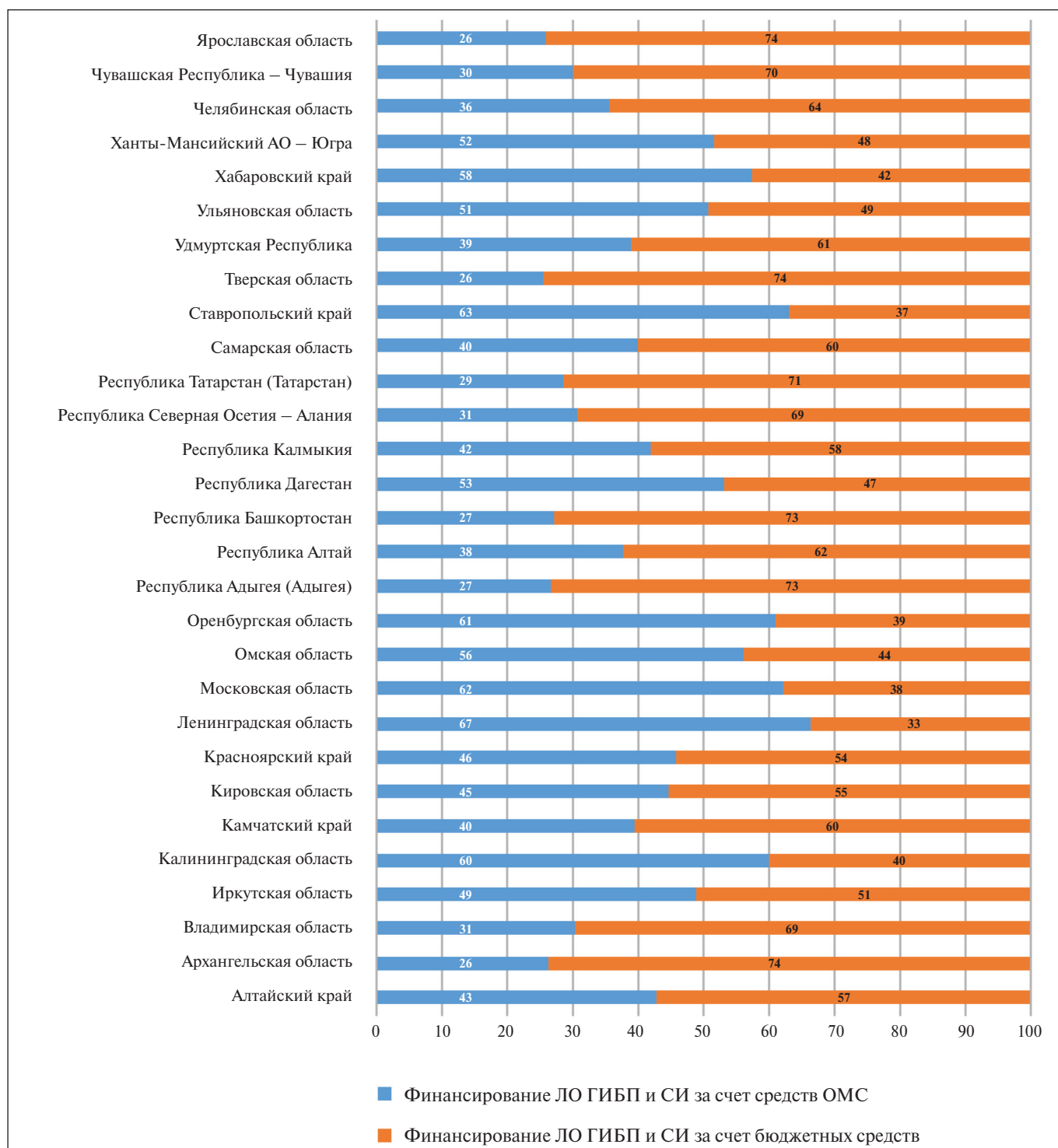


Рис. 5. Структура финансирования ЛО ГИБП и СИ в субъектах РФ со смешанным финансированием за счет средств ОМС и бюджетных средств, %

Fig. 5. Structure of DP financing for bDMARDs and SIs in the constituent entities of the RF with mixed financing from CMI funds and budget funds, %

струкцией по применению (как в меньшую, так и в большую сторону).

• Всегда считается инициацией госпитализация, в рамках которой выполняются второе и последующие введения лекарственного препарата, если иницирующая доза не от-

личается от поддерживающей, однако в соответствии с инструкцией по применению она определена как несколько введений и в рамках госпитализации выполнен комплекс диагностических исследований для оценки эффективности и безопасности терапии.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Тарифы КСГ по профилю «Ревматология», модель КСГ на 2025 г.

Table 2. Clinical and statistical groups (CSG) tariffs for the "Rheumatology" profile: CSG model for 2025

КСГ	Стационар	КСГ	КЗ
st24.001	КС	Системные поражения соединительной ткани	1,78
st24.002	КС	Артропатии и спондилопатии	1,67
ds24.001	ДС	Системные поражения соединительной ткани, артропатии, спондилопатии, взрослые	1,46

Примечание. КС — круглосуточный стационар; ДС — дневной стационар; КЗ — коэффициент затрат.

Таблица 3. Объем популяции пациентов с ИВРЗ, нуждающихся в ГИБП с внутривенным введением в льготном канале финансирования
Table 3. Size of the IMIRD patient population requiring intravenously administered bDMARDs within the preferential funding channel

МНН	Число пациентов в год	Количество введений в год
Абатацепт	455	5915
Анифролумаб	104	1352
Белимумаб	207	2691
Инфликсимаб	589	4123
Ритуксимаб	2571	10 284
Тоцилизумаб	326	4238
Итого	4252	28 603

Перерыв в лечении

Если между введениями лекарственного препарата был длительный перерыв (более 6 мес), то к инициации относится введение препарата только в иницирующей дозе, если она отличается от поддерживающей дозы (как в меньшую, так и в большую сторону) или требуется проведение комплекса лабораторно-диагностических исследований с применением лекарственного препарата в стандартной, поддерживающей дозе после длительного перерыва.

Если после перерыва препарат вводится в поддерживающей дозе, данную ситуацию необходимо рассматривать как поддерживающую терапию.

Замена препарата

Любую замену одного лекарственного препарата на другой необходимо рассматривать аналогично инициации лечения.

Обсуждение. Настоящее исследование базировалось на данных мониторинга выписки ГИБП и СИ в субъектах РФ, предоставленных ГВС ревматологами. В отличие от сведений аналитических агентств, основанных на мониторинге государственных закупок лекарственных препаратов, отличающихся разнородностью методологических подходов, итоговых оценок объема и особенностей их применения, представленная работа позволила провести полноценный анализ структуры применения ГИБП и СИ в зависимости от нозологий, каналов финансирования и региональной специфики.

Следует особо подчеркнуть, что в 2018 г. ГИБП получали 21 тыс. пациентов с ИВРЗ [5], а за последние 7 лет этот показатель увеличился более чем в 2 раза и составил 47 023 па-

циента. Вместе с тем, несмотря на положительные тенденции, обеспеченность ГИБП и СИ на текущий момент практически в 2,5 раза ниже прогнозируемой — 113 тыс больных. Следует отметить, что по сравнению с ранее представленными результатами при РА количество пациентов, получающих ГИБП и СИ, увеличилось на 14,2% (с 16 942 до 19 739), при АС — на 81,0% (с 2729 до 14 389), при ПсА — на 85,5% (с 1001 до 6906) [5]. Показатели при СКВ ранее не анализировались. По данным нашего исследования, при СКВ терапию ГИБП и СИ в настоящее время получают 1398 больных.

Мы отметили тенденцию к существенным различиям в финансировании ЛО в разных субъектах РФ, сохраняющуюся на протяжении последних 8 лет. Так, максимальный показатель «Обеспеченность ГИБП и СИ на 100 тыс. населения, пациентов» превышал минимальный в 15 раз, что подтверждает необходимость дифференцированного регионального подхода к оптимизации применения ГИБП и СИ при ИВРЗ. В 37 регионах РФ преобладало финансирование из бюджетных средств (средний процент финансирования по данному каналу составлял 91%). Система ОМС, несмотря на имеющуюся нормативно-правовую базу и функционирующую систему КСГ, была активно задействована лишь в 12 субъектах, тогда как в 29 преваляло смешанное финансирование ЛО. Таким образом, региональная специфика ЛО больных с ИВРЗ лекарственными препаратами из группы ГИБП и СИ в значительной мере зависит от финансовых и организационных возможностей региональных систем здравоохранения.

Установлено, что отсутствие тарифа КСГ «Введение ГИБП и СИ, полученных из иных источников финансирования, кроме ОМС» в значительной мере затрудняет доступ

к современной инновационной терапии и сопряжено с неоправданным перерасходом средств ОМС.

Заключение. Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, за анализируемый период наметилась положительная динамика в отношении увеличения количества больных с ИВРЗ, получающих ГИБП и СИ.

Однако выявлены существенные региональные различия в подходах к ЛО, что создает барьеры на пути к рациональному использованию инновационной терапии. Дальнейший мониторинг ЛО будет способствовать принятию управленческих решений, направленных на увеличение доступности ГИБП и СИ при лечении ИВРЗ.

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

1. Насонов ЕЛ, редактор. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей. Москва: Литтерра; 2003. 506 с. Nasonov EL, editor. Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases: a guide for practicing physicians. Moscow: Litterra; 2003. 506 p.
2. Van der Heijde D, Daikh DI, Betteridge N, et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):829-832. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212565.
3. Шукурова СМ, Абдуллоев МФ, Каримова ГН, Тоиров ХК. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. *Вестник Авиценны*. 2012;(4):163-168. Shukurova SM, Abdulloev MF, Karimova GN, Toirov KhK. Medical and social significance of rheumatic diseases. *Vestnik Avitsenny*. 2012;(4):163-168. (In Russ.).
4. Ли́ла АМ, Королев МА, Щендригин ИН и др. Социальная значимость ревматических заболеваний, негативные последствия для системы здравоохранения и пути профилактики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2025;5(2):5-15. Lila AM, Korolev MA, Shchendrigin IN, et al. Social significance of rheumatic diseases, negative consequences for the health care system and ways of prevention. *Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva*. 2025;5(2):5-15. (In Russ.).
5. Ли́ла АМ, Древалъ РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации (РФ). Современная ревматология. 2018;12(3):112-119. Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-119. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119.
6. <https://grls.minzdrav.gov.ru/grls.aspx>
7. Постановление Правительства РФ от 29.12.2025 N 2188 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2026 год и на плановый период 2027 и 2028 годов». Decree of the Government of the Russian Federation dated December 29, 2025 N 2188 "On the Program of state guarantees of free medical care to citizens for 2026 and for the planned period of 2027 and 2028".

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.10.2025/26.12.2025/14.01.2026

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.

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

Древалъ Р.О. <https://orcid.org/0000-0002-5109-7725>

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

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

Каратеев Д.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2352-4080>

Шипицын В.В. <https://orcid.org/0000-0003-0769-9072>

Пчельникова П.И. <https://orcid.org/0000-0003-4523-4831>

Сравнительный анализ визуализационных характеристик аксиального спондилоартрита и аксиального псориатического артрита в зависимости от длительности заболевания

Губарь Е.Е., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю.,
Воробьева Л.Д., Трemasкина П.О., Агафонова Е.М., Сахарова К.В.,
Андрянова И.А., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф., Урумова М.М., Глухова С.И.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — сравнительный анализ визуализационных характеристик аксиального псориатического артрита (аксПсА) и других вариантов (дв) аксиального спондилоартрита (аксСпА) на ранней (РС) и развернутой (РЗС) стадиях заболевания.

Материал и методы. Обследовано 222 больных: 108 с дв-аксСпА (1-я группа) и 114 с аксПсА (2-я группа). В 1-ю группу включены пациенты, соответствовавшие критериям аксСпА или анкилозирующего спондилита, во 2-ю группу — пациенты с псориатическим артритом, отвечающие критериям CASPAR и имевшие аксиальное поражение. Аксиальное поражение подтверждалось наличием рентгенологически достоверного сакроилиита (СИ; двустороннего II стадии либо одностороннего III стадии), или активного СИ, выявленного при магнитно-резонансной томографии, или при наличии I синдесмофита в шейном (ШОП) и/или поясничном (ПОП) отделах позвоночника. Синдесмофиты оценивали как симметричные и асимметричные, смыкающиеся и несмыкающиеся, тонкие (дисковые) и объемные (внедисковые), единичные и множественные. Выраженность рентгенологических изменений в позвоночнике оценивали с использованием модифицированной шкалы mSASSS. Каждая группа больных была разделена на две подгруппы: с длительностью воспалительной боли в спине (ВБС)/хронической боли в спине (хрБС) 24 мес (РС) и с длительностью ВБС/хрБС >24 мес (РЗС).

Результаты и обсуждение. РС отмечалась у 25, РЗС — у 83 пациентов с дв-аксСпА. При РЗС чаще, чем при РС, встречались синдесмофиты как в ШОП ($p=0,007$), так и в ПОП ($p=0,035$), а также тонкие дисковые синдесмофиты ($p=0,021$), отмечалось больше структурных изменений в позвоночнике в целом ($0,001$), имелись более высокие значения счета mSASSS ($p=0,001$). Значимых различий в изменениях крестцово-подвздошных суставов (КПС) в зависимости от стадии заболевания не наблюдалось. При аксПсА РС выявлена у 37, РЗС — у 77 пациентов. У больных аксПсА с РС и РЗС не обнаружено различий в частоте изменений позвоночника и КПС (ни по одному показателю).

Заключение. Можно предположить, что различия между группами в прогрессировании структурных изменений позвоночника связаны с различными механизмами новообразования костной ткани при аксПсА и дв-аксСпА.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; аксиальный псориатический артрит; визуализационные особенности; стадия заболевания.

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Для цитирования: Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Воробьева ЛД, Трemasкина ПО, Агафонова ЕМ, Сахарова КВ, Андрянова ИА, Смирнов АВ, Эрдес ШФ, Урумова ММ, Глухова СИ. Сравнительный анализ визуализационных характеристик аксиального спондилоартрита и аксиального псориатического артрита в зависимости от длительности заболевания. Современная ревматология. 2026;20(1):23–28. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-23-28>

Comparative analysis of imaging characteristics of axial spondyloarthritis and axial psoriatic arthritis depending on disease duration

Gubar E.E., Korotaeva T.V., Dubinina T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu.,
Vorobyeva L.D., Tremaskina P.O., Agafonova E.M., Sakharova K.V., Andrianova I.A.,
Smirnov A.V., Erdes Sh.F., Urumova M.M., Glukhova S.I.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to perform a comparative analysis of the imaging characteristics of axial psoriatic arthritis (axPsA) and other variants (ov) of axial spondyloarthritis (axSpA) at the early stage (ES) and the advanced stage (AS) of the disease.

Material and methods. A total of 222 patients were examined: 108 with ov-axSpA (Group 1) and 114 with axPsA (Group 2). Group 1 included

patients meeting the criteria for axSpA or ankylosing spondylitis; Group 2 included patients with psoriatic arthritis meeting the CASPAR criteria and having axial involvement. Axial involvement was confirmed by the presence of radiographically definite sacroiliitis (SI; bilateral grade II or unilateral grade III), or active SI detected by magnetic resonance imaging, or by the presence of 1 syndesmophyte in the cervical spine (C-spine) and/or lumbar spine (L-spine). Syndesmophytes were assessed as symmetric and asymmetric, bridging and non-bridging, thin (disc-like) and bulky (non-disc-like), solitary and multiple. The severity of radiographic changes in the spine was assessed using the modified mSASSS score. Each group of patients was divided into two subgroups: those with inflammatory back pain (IBP)/chronic back pain (CBP) duration ≤ 24 months (ESt) and those with IBP/CBP duration >24 months (ASt).

Results and discussion. ESt was observed in 25 and ASt in 83 patients with ov-axSpA. In ASt, syndesmophytes were more common than in ESt both in the C-spine ($p=0.007$) and in the L-spine ($p=0.035$); in ASt thin disc-like syndesmophytes were also more frequent ($p=0.021$) and more structural changes in the spine overall were noted ($p=0.001$), and higher mSASSS scores were observed ($p=0.001$). No significant differences in sacroiliac joint (SIJ) changes were found depending on disease stage. In axPsA, ESt was identified in 37 and ASt in 77 patients. In patients with axPsA, no differences were found between ESt and ASt in the frequency of spine and SIJ changes (for any parameter).

Conclusion. It can be assumed that the differences between the groups in the progression of structural changes in the spine are associated with different mechanisms of new bone formation in axPsA and ov-axSpA.

Keywords: axial spondyloarthritis; axial psoriatic arthritis; imaging features; disease stage.

Contact: Elena Efimovna Gubar; gubarelena@yandex.ru

For citation: Gubar EE, Korotaeva TV, Dubinina TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Vorobyeva LD, Tremaskina PO, Agafonova EM, Sakharova KV, Andrianova IA, Smirnov AV, Erdes ShF, Urumova MM, Glukhova SI. Comparative analysis of imaging characteristics of axial spondyloarthritis and axial psoriatic arthritis depending on disease duration. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(1):23–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-23-28>

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — клинически гетерогенная группа хронических иммуновоспалительных мышечно-скелетных заболеваний с преимущественным поражением аксиального скелета, при которых часто встречаются периферические (артрит, энтезит, дактилит) и внескелетные (острый передний увеит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз) проявления [1]. Центральное место в группе аксСпА занимают анкилозирующий спондилит (АС), нерентгенологический аксСпА и аксиальный псориатический артрит (аксПсА). Хотя псориатический артрит (ПсА) с поражением позвоночника (аксПсА) относится к группе аксСпА, у этого клинического фенотипа ПсА имеется ряд генетических, демографических, клинических и визуализационных особенностей [2], которые позволяют рассматривать его как отдельное заболевание.

В 2024 г. экспертами ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) были разработаны критерии раннего аксСпА [3], согласно которым раннюю стадию (РС) аксСпА диагностируют у пациентов с установленным диагнозом аксСпА при длительности аксиальных симптомов ≤ 2 года. В соответствии с данными критериями аксиальные симптомы включают боль в позвоночнике (в любом отделе), и/или боль в ягодицах, и/или утреннюю скованность (в аксиальном скелете; скованность в периферических суставах не учитывается) и должны быть, по мнению ревматолога, связаны с аксСпА. При этом следует отметить, что РС аксПсА не определена, критерии РС ПсА имеются только для периферической формы заболевания [4]. Для оценки прогрессирования структурных изменений позвоночника при аксСпА/АС используется модифицированная шкала оценки анкилозирующего спондилита Stoke (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score, mSASSS) [5], тогда как данные о прогрессировании аксПсА отсутствуют. Имеются только единичные наблюдения медленного прогрессирования сакроилиита (СИ) [6, 7]. Анализ течения ПсА в зависимости от длительности болезни показал, что аксиальное поражение развивается при длительно текущем ПсА (>3 лет) [8]. В данном случае учитывалось развитие рентгенологически достоверного

СИ, поскольку изменения в позвоночнике не анализировались. Между тем информация о прогрессировании аксиального поражения при ПсА необходима для оценки эффективности таргетной терапии псориатического спондилита. Учитывая поражение позвоночника как при аксПсА, так и при других вариантах (дв) аксСпА, риск формирования функциональных нарушений, необходимость оценки динамики структурных изменений позвоночника для определения эффективности применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), мы провели сравнительный анализ визуализационных характеристик этих двух групп пациентов в зависимости от длительности заболевания.

Цель исследования — сравнение визуализационных особенностей аксПсА и дв-аксСпА на РС и развернутой (РЗС) стадиях заболевания.

Материал и методы. Обследовано 222 пациента с длительностью заболевания до 10 лет: 108 с дв-аксСпА (1-я группа) и 114 с аксПсА (2-я группа). Пациенты 1-й группы соответствовали критериям ASAS для аксСпА 2009 г. [9] или модифицированным Нью-Йоркским критериям АС [10]. Пациенты 2-й группы отвечали критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) [11]; необходимым условием включения пациентов с аксПсА было наличие как минимум одного визуализационного признака аксиального поражения: рентгенологически достоверного сакроилиита (рдСИ), т. е. двустороннего $\geq$ II стадии или одностороннего $\geq$ III стадии по Kellgren, или активного СИ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), и/или ≥ 1 синдесмофита (параспинального оссификата) в шейном (ШОП) и/или поясничном (ПОП) отделах позвоночника, и/или анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП.

В 1-й группе было 62 (57,4%) мужчины и 46 (42,6%) женщин, их возраст составил в среднем $35,5 \pm 10,8$ года. Во 2-ю группу вошли 58 (50,9%) мужчин и 56 (49,1%) женщин, средний возраст — $46,1 \pm 11,6$ года. Все пациенты последовательно обратились в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. На-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов с дв-аксСпА на РС и РЗС
Table 1. Characteristics of patients with ov-axSpA at ESt and ASt

Показатель	РС (n=25)	РЗС (n=83)	p
Мужчины/женщины, n	15/10	47/36	0,765
Возраст, годы, M±SD	29,9±11,1	37,2±10,2	0,003
Длительность ВБС/хрБС, мес, M±SD	14,7±6,6	85,0±32,2	0,000
РдСИ	21 (84,0)	70 (84,3)	0,968
Анкилоз КПС	3 (12,0)	15 (18,1)	0,475
Синдесмофиты в ПОП	3 (12,0)	28 (33,7)	0,035
Синдесмофиты в ШОП	4 (16,0)	38 (45,8)	0,007
Тонкие дисковые синдесмофиты в ПОП и/или ШОП	5 (20,0)	38 (45,8)	0,021
Синдесмофиты в ПОП и/или ШОП и/или анкилоз дугоотростчатых суставов в ШОП	5 (20,0)	47 (56,6)	0,001
mSASSS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0, 2]	5 [2, 9]	0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены как n (%), если не указано иначе.

соновой) с марта 2022 г. по февраль 2024 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 02 от 27.01.2022).

Всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование [2]. Выполняли рентгенографию таза, ШОП с использованием стандартных методов, рентгенографию ПОП с захватом двух нижнегрудных позвонков. Рентгенологическими проявлениями поражения позвоночника считали наличие ≥ 1 синдесмофита (паравертебрального оссификата) в ШОП и/или в ПОП и/или анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП. Синдесмофиты (костные пролиферации) оценивали как симметричные и асимметричные, смыкающиеся и несмыкающиеся, тонкие (дисковые, краевые) и объемные (внедисковые, некраевые), единичные и множественные. Выраженность рентгенологических изменений в позвоночнике оценивали с использованием mSASSS [5]. Определяли число пациентов с изолированным поражением позвоночника без СИ. Результаты инструментальной визуализации оценивались двумя независимыми экспертами — рентгенологом, не имевшим клинической информации о пациенте, и ревматологом.

Для анализа выраженности структурных изменений в позвоночнике, определяемых при рентгенографии на РС и РЗС, каждая группа больных была разделена на две подгруппы: с длительностью воспалительной боли в спине (ВБС)/хронической боли в спине (хрБС) ≤ 24 мес (РС) и > 24 мес (РЗС).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные описывались средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением (SD), 25-м и 75-м перцентилими, медианой (Me). Качественные переменные представлены абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки полученных результатов использовался χ^2 -критерий Пирсона при анализе таблиц сопряженности и тест Манна—Уитни.

Результаты. РС имелась у 25, РЗС — у 83 пациентов с дв-аксСпА. В подгруппе раннего дв-аксСпА было 15 мужчин

и 10 женщин, средний возраст — 29,9±11,1 года, средняя длительность ВБС/хрБС — 14,7±6,6 мес (табл. 1). В подгруппе с РЗС было 47 мужчин и 36 женщин, средний возраст — 37,2±10,2 года, средняя длительность ВБС/хрБС — 85,0±32,2 мес.

Как видно из табл. 1, у пациентов с РЗС по сравнению с больными с РС значимо чаще наблюдаются синдесмофиты как в ШОП, так и в ПОП, структурные изменения в позвоночнике в целом (синдесмофиты в ШОП и/или в ПОП и/или анкилоз дугоотростчатых суставов в ШОП), тонкие дисковые синдесмофиты, характерные для АС, более высокий счет mSASSS. Значимых различий в изменениях КПС в зависимости от стадии заболевания не отмечается.

При аксПсА РС имелась у 37, РЗС — у 77 больных. В группе раннего аксПсА было 16 мужчин и 21 женщина, средний возраст — 47,4±12,2 года, средняя длительность ВБС/хрБС — 16,8±8,2 мес (табл. 2). Среди пациентов с РЗС было 42 мужчины и 35 женщин, средний возраст — 45,5±11,4 года, средняя длительность ВБС/хрБС — 91,5±63,3 мес.

В отличие от пациентов с дв-аксСпА, у больных аксПсА на РС и РЗС не выявлено различий в изменениях позвоночника (частоте синдесмофитов в ШОП и ПОП, анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП, значениях счета mSASSS).

При сравнении показателей активности спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI; Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ, ASDAS-СРБ; СОЭ и СРБ) у пациентов с РС дв-аксСпА и аксПсА значимые различия обнаружены только по индексу BASDAI, который при аксПсА был выше (5,9±1,9), чем при дв-аксСпА (4,6±2,6), $p=0,031$.

Обсуждение. В настоящем исследовании впервые проведен сравнительный анализ структурных изменений позвоночника при аксПсА и дв-аксСпА в зависимости от стадии заболевания.

В предшествующей работе [2] мы анализировали клинико-визуализационные данные пациентов аксПсА и дв-аксСпА с длительностью заболевания до 10 лет. Примечательно, что при аксПсА чаще, чем при дв-аксСпА, нами

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Характеристика пациентов с аксПсА на РС и РЗС
Table 2. Characteristics of patients with axPsA at ESt and ASt

Показатель	РС (n=37)	РЗС (n=77)	p
Мужчины/женщины, n	16/21	42/35	0,258
Возраст, годы, M±SD	47,4±12,2	45,5±11,4	0,427
Длительность ВБС/хрБС, мес, M±SD	16,8±8,2	91,5±63,3	0,000
РдСИ	24 (64,9)	58 (75,3)	0,245
Анкилоз КПС	1 (2,7)	5 (6,5)	0,396
Односторонний СИ II стадии	4 (10,8)	2 (2,6)	0,066
Синдесмофиты в ПОП	21 (56,8)	41 (53,3)	0,94
Синдесмофиты в ШОП	23 (63,9)	43 (55,8)	0,42
Синдесмофиты в ПОП и/или ШОП и/или анкилоз дугоотростчатых суставов в ШОП	28 (75,7)	54 (70,1)	0,54
Объемные «некраевые» синдесмофиты в ПОП и/или ШОП	15 (40,5)	31 (40,3)	0,98
Асимметричные синдесмофиты	17 (46,0)	32 (41,6)	0,55
mSASSS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [3, 19]	9 [2, 19]	0,56
Наличие изменений в позвоночнике без СИ (по данным рентгенографии и/или МРТ)	6 (16,2)	14 (18,2)	0,64

Примечание. КПС — крестцово-подвздошные суставы.

были обнаружены синдесмофиты в ШОП, ПОП и в нижнегрудном отделе позвоночника при одинаковой длительности заболевания и сходной длительности боли в спине в обеих группах [2]. Поражение КПС, напротив, было более выражено в группе дв-аксСпА.

В настоящем исследовании при РЗС дв-аксСпА чаще, чем при РС, выявлялись синдесмофиты в ШОП и ПОП, отмечались более выраженные структурные изменения в позвоночнике в целом и более высокие значения счета mSASSS, т. е. наблюдалось закономерное новообразование костной ткани (НОКТ). В то же время у пациентов с РЗС аксПсА мы не выявили увеличения числа синдесмофитов, других структурных изменений в позвоночнике, а также счета mSASSS по сравнению с пациентами с РС. Такие различия между пациентами с аксПсА и с дв-аксСпА не связаны с большей активностью заболевания в группе раннего дв-аксСпА, напротив, у больных ранним аксПсА наблюдались значимо большие значения BASDAI. Таким образом, можно предположить, что различия в прогрессировании структурных изменений в позвоночнике при аксПсА и дв-аксСпА связаны с различными патогенетическими механизмами НОКТ при этих двух заболеваниях [12]. D. McGonagle и соавт. [12] подчеркивают, что в основе иммунопатологического механизма образования синдесмофитов при АС лежит остеит (костное воспаление), а при аксПсА — лигаментит (мягкотканное воспаление), что определяет морфологическим особенностям синдесмофитов. H. Marzo-Ortega и соавт. [13] показали, что развитие остеита связано с носительством гена HLA-B27, которое у больных с дв-аксСпА встречается в 3 раза чаще, чем у пациентов с аксПсА [2]. При АС патологический процесс начинается с остеита, который при МРТ в режиме подавления сигнала от жировой ткани (STIR) определяется в виде зон сигнала повышенной интенсивности, расположенных преимущественно в углах позвонков (пе-

редний или задний спондилит в зависимости от локализации). В дальнейшем остеит сменяется жировой метаплазией костной ткани, на месте которой может образоваться синдесмофит [14]. Однако в отдельных более поздних работах было показано, что рост синдесмофита возможен и без предшествующего воспаления [15], что требует дальнейшего изучения.

Синдесмофиты при АС образуются в основном вследствие кальцификации и дальнейшего окостенения *наружных слоев фиброзных дисков*. Этот процесс начинается в месте прикрепления фиброзного диска к телу позвонка, распространяется вдоль края диска и завершается образованием костного «мостика» (смыкающийся синдесмофит). Синдесмофиты при АС обычно тонкие, не выступают за контуры тел позвонков (так называемые дисковые синдесмофиты) [16]. Считается, что прогрессирование рентгенологических изменений позвоночника при АС характеризуется линейностью (каждые 10 лет изменения усиливаются примерно на 35%) [17]. Новые синдесмофиты при АС образуются медленно. За 2 года наблюдения рост синдесмофитов по данным рентгенографии позвоночника фиксируется у трети пациентов [18]. Предикторами более быстрого прогрессирования синдесмофитов при АС являются мужской пол, высокий уровень СРБ и уже имеющиеся синдесмофиты [18].

При аксПсА происходит оксификация воспаленных *связок*, в частности передней продольной связки позвоночника [12], чего не наблюдается при АС [16.]. Воспаление связки позвоночника (лигаментит), в отличие от остеита при АС, не выявляется при МРТ [12]. НОКТ на месте воспаленной связки приводит к образованию объемных, грубых, расположенных снаружи от диска (так называемых внедисковых) синдесмофитов [16]. Эти синдесмофиты, согласно данным отдельных работ, располагаются под углом около 45° по отношению к телу позвонка [19]. В англоязычной литературе

подобные синдесмофиты называются “chunky”, что означает «коренастый» [20]. Внедисковые синдесмофиты при аксПсА могут напоминать изменения при диффузном идиопатическом гиперостозе скелета (болезнь Форестье), при котором происходит окостенение передней продольной связки позвоночника [12]. Следует отметить, что в литературе отсутствует единая дефиниция для обозначения НОКТ при различных заболеваниях позвоночника.

При аксПсА, помимо синдесмофитов, также возможно образование парасиндесмофитов (паравертебральных оссификатов). В отличие от синдесмофитов, парасиндесмофиты либо не соединяются с позвонками (вертикальный оссификат, отстоящий от края позвонка, — симптом «пламя свечи»), либо соединяются только с одним позвонком, образуя объемные оссификаты клювовидной формы («рог быка»). Возможно, оссификации подвергаются в данных случаях отрезки коротких передних продольных связок позвоночника или соединительная ткань, расположенная между телом позвонка и этими связками [16.]. Со временем число парасиндесмофитов обычно не увеличивается [16]. Таким образом, при аксПсА могут встречаться морфологически разные варианты НОКТ: грубые внедисковые синдесмофиты, реже — классические дисковые синдесмофиты (как при АС) и парасиндесмофиты. Обобщая результаты 33 исследований НОКТ при СпА, U. Gazer и соавт. [21] подчеркивают следующие особенности НОКТ в позвоночнике при ПсА по сравнению с дв-аксСпА: наличие некраевых, более крупных, асимметрично расположенных (иногда односторонних) синдесмофитов и возможность параспинальной оссификации. Прогрессирование рентгенологических изменений позвоночника при аксПсА, в отличие от АС, не изучалось.

Поствоспалительные изменения в позвоночнике (синдесмофиты, парасиндесмофиты) необходимо дифференцировать от дегенеративных изменений — спондилофитов. Спондилофиты располагаются в области угла тела позвонка, горизонтально, перпендикулярно оси позвоночника (под углом около 90° к телу позвонка) и сопровождаются сужением межпозвоночного диска и краевым склерозом тел позвонков. Поскольку больные аксПсА в нашей когорте [2] оказались в среднем на 10 лет старше пациентов с дв-аксСпА, можно предположить, что дегенеративные процессы в позвоночнике у них более выражены. В литературе мы не встретили данных о прогрессировании образования спондилофитов.

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день не существует методов оценки структурных изменений в позвоночнике при аксПсА, разработанных с учетом особенностей НОКТ при этом заболевании. Методы оценки, имеющиеся для АС (счет mSASSS), вряд ли подойдут для анализа прогрессирования структурных изменений в позвоночнике при аксПсА.

Рентгенологическое прогрессирование в позвоночнике оказывает значимое воздействие как на течение и исход заболевания, так и на выбор терапии. Влияние таргетной терапии на НОКТ в позвоночнике лучше изучено при дв-аксСпА. Принципиальным с точки зрения предотвращения НОКТ является раннее подавление костного воспаления [22]. Данные о воздействии различных классов ГИБП на НОКТ при дв-аксСпА противоречивы. Ранее было показано, что ингибиторы фактора некроза опухоли α при дв-аксСпА приводят к достоверному снижению рентгенологического прогрессирования в позвоночнике по счету mSASSS только после 4 лет терапии [23]. Перспективным оказалось внедрение ингибиторов интерлейкина 17A. В исследовании MEASURE 1 [24] через 2 года после начала терапии секукинумабом (СЕК) у 95,3% больных, исходно не имевших синдесмофитов, не выявлено их образования. А у пациентов, имевших синдесмофиты, новые синдесмофиты появились только в 30% случаев. В целом изменение счета mSASSS за 2 года терапии было минимальным и составило в среднем 0,3 [24]. До настоящего времени единственным завершённым рандомизированным клиническим исследованием при аксПсА является исследование MAXIMISE, в котором была проведена оценка влияния терапии СЕК на зоны отека костного мозга в позвоночнике и КПС по стандартизированному MPT-протоколу и с центральной экспертной оценкой [25]. Можно предположить, что своевременное подавление активного воспаления в различных зонах аксиального скелета будет способствовать торможению рентгенологического прогрессирования при длительном наблюдении.

Заключение. Таким образом, нужны новые критерии оценки прогрессирования поражения позвоночника при ПсА, что, в свою очередь, позволит улучшить оценку эффективности терапии. С этой целью необходимо изучение больших когорт пациентов с аксПсА, разработка и валидация новых методов определения структурных изменений позвоночника при этом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Navarro-Compan V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 Dec;80(12):1511–1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221035.
2. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ и др. Дифференциальная диагностика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением осевого скелета. Современная ревматология. 2025;19(3):64–73.
3. Navarro-Compan V, Benavent D, Capelusnik D, et al. ASAS consensus definition of early axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2024 Aug 27;83(9):1093–1099. doi: 10.1136/ard-2023-224232.
4. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Palazzi C. The challenge of early diagnosis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2008 Jan;35(1):3–5.
5. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):127–9. doi: 10.1136/ard.2004.020503.
6. Логинова ЕЮ, Тремаскина ПО, Губарь ЕЕ и др. Рентгенологическое прогрессирование сакроилиита при раннем псориатическом артрите: данные 7-летнего наблюдения (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2024; 62(1):98–103.
7. Loginova EYu, Tremaskina PO, Gubar EE, et al. 7 year of sacroiliac radiographic progression in early psoriatic arthritis (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2024;62(1):98–103. (In Russ.).
8. Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010 Apr;37(4):809–15. doi: 10.3899/jrheum.091059.
9. Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Бремя прогрессирования

- псориазического артрита. Данные общероссийского регистра. Терапевтический архив. 2022;94(5):622-627.
- Korsakova YuL, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. The burden of progression of psoriatic arthritis. All-Russian register data. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(5):622-627. (In Russ.).
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
10. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
11. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
12. McGonagle D, David P, Macleod T, Watad A. Predominant ligament-centric soft-tissue involvement differentiates axial psoriatic arthritis from ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Dec;19(12):818-827. doi: 10.1038/s41584-023-01038-9.
13. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, et al. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early in ammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1721-7. doi: 10.1136/ard.2008.097931.
14. Maksymowych WP, Morency N, ConnerSpady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):23-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200859.
15. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1819-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203425.
16. Бунчук НВ, Левшакова АВ. Советы по диагностике анкилозирующего спондилита / аксиального спондилоартрита. *Consilium Medicum*. 2024;26(2):97-106.
- Bunchuk NV, Levshakova AV. Advices for diagnostics of ankylosing spondylitis / axial spondyloarthritis: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(2):97-106. (In Russ.).
17. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, et al. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol*. 2002 Jun;29(6):1236-43.
18. Tan S, Wang R, Ward MM. Syndesmo-phyte Growth in Ankylosing Spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Jul;27(4):326-332. doi: 10.1097/BOR.0000000000000179
19. Reijnierse M. Radiographic/MR imaging correlation of paravertebral ossifications in ligaments and bony vertebral outgrowths: anatomy, early detection, and clinical impact. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019 Nov;27(4):641-659. doi: 10.1016/j.mric.2019.07.003.
20. Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1;59(6):1193-1195. doi: 10.1093/rheumatology/kez629.
21. Gazel U, Ayan G, Hryciw N, et al. Disease-specific definitions of new bone formation on spine radiographs: a systematic literature review. *Rheumatol Adv Pract*. 2024 May 24;8(2):rkae061. doi: 10.1093/rap/rkae061.
22. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of new bone formation in axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Sep;19(9):55. doi: 10.1007/s11926-017-0681-5.
23. Torgutalp M, Rodriguez VR, Dilbaryan A, et al. Treatment with tumour necrosis factor inhibitors is associated with a time-shifted retardation of radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Aug 11;81(9):1252-1259. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222324.
24. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomized phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1070-1077. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730.
25. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 May;80(5):582-590. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.10.2025/25.12.2025/29.12.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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 research project "Evolution of axial spondyloarthritis based on a comprehensive dynamic study of molecular-biological, molecular-genetic, clinical and imaging factors of disease progression, quality of life, comorbidity, and targeted innovative therapy" (№ RK 125020501435-8).

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.

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

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

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Логина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Воробьева Л.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>

Тремаскина П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>

Арафонова Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

Сахарова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

Андрианова И.А. <https://orcid.org/0000-0003-0291-524X>

Смирнов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

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

Анализ изменений субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Шегрена

Торгашина А.В.¹, Веретенников А.С.², Чальцев Б.Д.¹, Хван Ю.И.¹, Авдеева А.С.¹,
Алексанкин А.П.¹, Дибров Д.А.¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Нарушение распределения периферических В-клеток служит маркером В-клеточной гиперактивации при болезни Шегрена (БШ). Цель исследования — установить взаимосвязь между уровнем различных субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови и клинико-лабораторными проявлениями БШ.

Материал и методы. В исследование включено 103 пациента с БШ (основная группа) и 31 здоровый донор (контрольная группа). Диагноз БШ был установлен на основании критериев ACR/EULAR 2016 г., все пациенты прошли полное клинико-лабораторное обследование. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов проводился методом проточной цитометрии. Анализировались CD19+ В-клетки, CD19+CD27+ В-клетки памяти, В-клетки памяти с непереключенным фенотипом иммуноглобулинов («непереключенные», CD19+IgD+CD27+), В-клетки памяти с переключенным фенотипом иммуноглобулинов («переключенные», CD19+IgD-CD27+), наивные В-клетки памяти (CD19+IgD+CD27-), дважды негативные В-клетки памяти (CD19+IgD-CD27-), транзиторные В-клетки памяти (CD19+IgD+CD10+CD38+), плазмобласты (CD19+CD38+++IgD-CD27+), плазмоциты (CD19+CD38+). Статистический анализ проводился с помощью программы GraphPad Prism 8.

Результаты и обсуждение. У пациентов с БШ по сравнению со здоровыми донорами наблюдалось снижение числа CD19+ В-клеток ($p=0,0089$), CD27+ клеток памяти ($p=0,018$) и увеличение количества плазмобластов ($p<0,0001$). Корреляционный анализ показал связь уровня IgG с повышенным содержанием плазмобластов ($r=0,76$, $p=0,0038$) и плазмоцитов ($r=0,81$, $p=0,0001$), а также обратную корреляцию с числом В-клеток памяти ($r=-0,72$, $p=0,006$). У пациентов с повышением концентрации IgG (>16 мг/л) отмечалось большее количество наивных В-клеток ($p=0,0047$) и меньшее — «переключенных» клеток памяти ($p=0,009$). Терапия глюкокортикоидами ассоциировалась со снижением числа наивных В-клеток ($p=0,0066$) и плазмобластов ($p=0,0296$), но увеличением количества «переключенных» клеток памяти ($p=0,0002$). У пациентов с системными проявлениями (васкулит, интерстициальное поражение легких) выявлен рост числа дважды негативных В-клеток памяти ($p=0,028$).

Заключение. Полученные данные подчеркивают нарушение распределения В-лимфоцитов при БШ и их потенциал для стратификации пациентов и выбора оптимальной терапии.

Ключевые слова: болезнь Шегрена; субпопуляции В-лимфоцитов; В-лимфоциты; плазматические клетки; транзиторные В-лимфоциты; В-клетки памяти; проточная цитометрия.

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

Для цитирования: Торгашина АВ, Веретенников АС, Чальцев БД, Хван ЮИ, Авдеева АС, Алексанкин АП, Дибров ДА. Анализ изменений субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Шегрена. Современная ревматология. 2026;20(1):29–35. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-29-35>

Analysis of changes in peripheral blood B lymphocyte subpopulations in patients with Sjögren's disease

Torgashina A.V.¹, Veretennikov A.S.², Chaltsev B.D.¹, Khvan Yu.I.¹, Avdeeva A.S.¹,
Aleksankin A.P.¹, Dibrov D.A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²21, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

An altered distribution of peripheral B cells is a marker of B cell hyperactivation in Sjögren's disease (SjD).

Objective: to determine the relationship between the levels of various peripheral blood B lymphocyte subpopulations and the clinical and laboratory manifestations of SjD.

Material and methods. The study included 103 patients with SjD (main group) and 31 healthy donors (control group). The diagnosis of SjD was established based on the 2016 ACR/EULAR criteria; all patients underwent a complete clinical and laboratory examination. B lymphocyte subpopulations were analyzed by flow cytometry. The following were assessed: CD19+ B cells, CD19+CD27+ memory B cells, memory B cells with an unswitched immunoglobulin phenotype ("unswitched", CD19+IgD+CD27+), memory B cells with a switched immunoglobulin phenotype ("switched", CD19+IgD-CD27+), naive B cells (CD19+IgD+CD27-), double-negative memory B cells (CD19+IgD-CD27-), transitional B cells (CD19+IgD+CD10+CD38+), plasmablasts (CD19+CD38+++IgD-CD27+), and plasma cells (CD19+CD38+). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8.

Results and discussion. Compared with healthy donors, patients with SjD showed a decrease in the number of CD19+ B cells ($p=0.0089$) and CD27+ memory cells ($p=0.018$), and an increase in the number of plasmablasts ($p<0.0001$). Correlation analysis demonstrated an association of IgG levels with increased plasmablast counts ($r=0.76$, $p=0.0038$) and plasma cell counts ($r=0.81$, $p=0.0001$), as well as an inverse correlation with the number of memory B cells ($r=-0.72$, $p=0.006$). Patients with elevated IgG concentrations (>16 mg/L) had a higher number of naive B cells ($p=0.0047$) and a lower number of "switched" memory cells ($p=0.009$). Glucocorticoid therapy was associated with a decrease in the number of naive B cells ($p=0.0066$) and plasmablasts ($p=0.0296$), but an increase in the number of "switched" memory cells ($p=0.0002$). In patients with systemic manifestations (vasculitis, interstitial lung disease), an increase in the number of double-negative memory B cells was detected ($p=0.028$). **Conclusion.** The obtained data highlight the altered distribution of B-lymphocytes in SjD and their potential for patient stratification and selection of optimal therapy.

Keywords: Sjögren's disease; B lymphocyte subpopulations; B lymphocytes; plasma cells; transitional B lymphocytes; memory B cells; flow cytometry.

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

For citation: Torgashina AV, Veretennikov AS, Chaltsev BD, Khvan YuI, Avdeeva AS, Aleksankin AP, Dibrov DA. Analysis of changes in peripheral blood B lymphocyte subpopulations in patients with Sjögren's disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):29–35. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-29-35>

Биологические аномалии, связанные с В-лимфоцитами, являются характерной чертой ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе болезни Шегрена (БШ). Эти аномалии проявляются наличием ревматоидного фактора (РФ) и антиядерных антител, гипергаммаглобулинемией, повышенными уровнями свободных легких цепей и β_2 -микроглобулина, а также нарушенным распределением зрелых В-лимфоцитов в периферической крови [1]. В-клеточная гиперактивация у пациентов с БШ отмечается не только в периферической крови, но и в тканях органов-мишеней, в частности в эпителиальных железах [2].

Патогномоничным гистологическим признаком БШ является прогрессирующая инфильтрация экзокринных желез мононуклеарными лимфоидными клетками с последующей инвазией В-лимфоцитов в эпителиальный слой и развитием прогрессирующей гиперплазии протоков. Выраженность инфильтратов варьируется: от небольших очаговых, не оказывающих существенного влияния на структуру желез, до диффузных, тяжелых поражений, сопровождающихся потерей эпителиальных структур и нарушением тканевой архитектоники. Соотношение числа Т- и В-клеток, макрофагов и дендритных клеток зависит от степени тяжести поражения: при легких изменениях преобладают Т-клетки, при тяжелых — В-клетки. При этом прогрессирование заболевания связано с активацией именно В-лимфоцитов и В-клеточной инфильтрацией эпителия протоков [3].

В патогенезе БШ В-лимфоциты выполняют разнообразные функции: они не только продуцируют аутоантитела и синтезируют цитокины, но и осуществляют презентацию антигена, а также инфильтрируют эпителий протоков с развитием лимфоэпителиальных поражений и последующей деструкцией протоков. Понимание роли и функций В-клеток в приобретенном иммунитете постоянно расширяется [4].

Известно, что при БШ значительно повышен риск развития неходжкинских лимфом, особенно MALT-типа. В связи с этим особое внимание следует уделять пациентам с клиническими или лабораторными признаками гиперактивации В-клеток, такими как гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, криоглобулинемия, повышение уровня РФ, гипоккомплементемия, паротит и лимфаденопатия [4, 5].

Несмотря на отсутствие универсальной схемы лечения БШ, наряду с широко используемыми off-label ритуксимабом и белимумабом ведется разработка новых анти-В-клеточных

препаратов, нацеленных на структуры, потенциально задействованные в патогенезе заболевания [3, 6]. Изучение особенностей распределения различных субпопуляций В-лимфоцитов и исследование их роли в патогенезе БШ открывает перспективы для выбора оптимальной и безопасной терапии, а также для разработки новых подходов к лечению, что должно привести к снижению риска развития жизнеугрожающих проявлений и осложнений, включая лимфомы.

Цель исследования — изучить связь между уровнем различных субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови и клинико-лабораторными проявлениями БШ.

Материал и методы. В исследование включено 103 пациента с БШ, в том числе 101 женщина и 2 мужчины (основная группа). Диагноз БШ устанавливался на основании критериев ACR-EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. и был подтвержден Московскими критериями 2001 г. [7, 8].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит или системная красная волчанка, были исключены из исследования.

Средний возраст пациентов на момент наблюдения составил 51 ± 14 лет, медиана продолжительности заболевания — 5 [2; 11,5] лет. Детальная клинико-лабораторная характеристика больных БШ представлена в табл. 1.

В контрольную группу вошел 31 здоровый донор, сопоставимый по полу и возрасту с больными основной группы.

Методом многоцветной проточной цитометрии на цитометре Navios (Beckman Coulter, США) были проанализированы CD19+ В-клетки, CD19+CD27+ В-клетки памяти, В-клетки памяти с непереключенным фенотипом иммуноглобулинов («непереключенные», CD19+IgD+CD27+), В-клетки памяти с переключенным фенотипом иммуноглобулинов («переключенные», CD19+IgD-CD27+), наивные В-клетки памяти (CD19+IgD+CD27-), дважды негативные В-клетки памяти (CD19+IgD-CD27-), транзиторные В-клетки памяти (CD19+IgD+CD10+CD38+), плазмобласты (CD19+CD38+++IgD-CD27+), плазмциты (CD19+CD38+). Оценивалось относительное и абсолютное число клеток.

Статистический анализ данных проведен с использованием непараметрического теста Манна–Уитни, Н-теста Краскела–Уоллиса с множественными апостериорными

сравнениями по Данну, коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Проверка распределения на соответствие нормальному проводилась с помощью тестов Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова. Непараметрические данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]) или среднего $\pm$ SD (для параметрических показателей). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для статистической обработки данных применялся пакет GraphPad Prism 8, Microsoft Office Excel.

Результаты. На первом этапе исследования был проведен сравнительный анализ 103 пациентов с БШ и группы здоровых доноров (контроль). Статистическая обработка данных показала, что относительное количество CD19+ В-клеток у пациентов с БШ было выше, а абсолютное – ниже, чем в контроле ($p = 0,0089$), табл. 2. Аналогично у пациентов с БШ наблюдались меньшие число CD27+ В-клеток памяти ($p = 0,018$) и относительное число CD27+IgD- переключенных В-клеток памяти ($p = 0,0453$). Напротив, при БШ выявлен более высокий уровень CD38+++IgD-CD27+ плазмобластов ($p < 0,0001$). Распределение остальных субпопуляций между основной и контрольной группами значимо не различалось.

Далее анализировалась взаимосвязь субпопуляций В-лимфоцитов с лабораторными параметрами БШ, такими как уровень С3, IgG, СРБ и СОЭ. Также оценивались особенности субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов, позитивных по антителам к SSA и SSB. Корреляционный анализ показал значимую положительную взаимосвязь уровня IgG с относительным числом CD19+ В-клеток ($r = 0,47$, $p = 0,0059$), CD19+IgD+CD27- наивных В-клеток ($r = 0,67$, $p = 0,0232$), а также с относительным и абсолютным числом плазмобластов (отн. $r = 0,76$, $p = 0,0038$ и абс. $r = 0,65$, $p = 0,0276$) и плазмочитов (отн. $r = 0,81$, $p = 0,0001$ и абс. $r = 0,74$, $p = 0,0003$). Выявлена значимая отрицательная корреляция уровня IgG с относительным числом «переключенных» ($r = -0,72$, $p = 0,006$) и «непереключенных» ($r = -0,54$, $p = 0,0354$) В-клеток памяти, СОЭ с относительным числом «переключенных» В-лимфоцитов ($r = -0,69$, $p = 0,0093$), положительная корреляция СОЭ с относительным числом наивных В-клеток ($r = 0,66$, $p = 0,0158$), плазмобластов ($r = 0,64$, $p = 0,0425$), а также относительным и абсолютным числом плазмочитов (отн. $r = 0,6$, $p = 0,0388$ и абс. $r = 0,58$, $p = 0,0359$). Корреляционная матрица в виде тепловой карты представлена на рис. 1.

В группе больных с повышенным уровнем IgG (> 16 мг/л) наблюдались большее, чем при нормальном уровне IgG, относительное число CD19+ В-клеток (13,8 [8,1; 18,6]% против 8,15 [4,95; 14,78]%; $p = 0,0042$), относительное и абсолютное число наивных В-клеток (72,1 [58,9; 80,2]% против 63,1 [51,23; 69,65]%; $p = 0,0047$ и 122 [62; 186] $\cdot 10^6$ /л против 87,5 [35,75; 143,3] $\cdot 10^6$ /л; $p = 0,0263$) абсолютное число плазматических клеток (3 [0; 7] $\cdot 10^6$ /л против 0 [0; 5] $\cdot 10^6$ /л; $p = 0,0477$), а также меньшее относительное число «переключенных» (9 [5,6; 13,9]% против 12,7 [8,975; 21,83]%; $p = 0,009$), «непереключенных» (8 [5,6; 12,1]% против 11,1 [7,15; 15,18]%; $p = 0,0149$) и дважды негативных (8,3 [4,8; 13,3]% против 12,1 [6,375; 16,25]%; $p = 0,0231$) клеток памяти. При сравнении групп по уровню гаммаглобулина статистически значимых различий в распределении субпопуляций не выявлено.

Для сравнения субпопуляций в зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы ($n = 40$) на момент включения в ис-

Таблица 1. Характеристика пациентов с БШ
Table 1. Characteristics of patients with Sjögren's disease (SjD)

Общая характеристика	
Женщины	101 (98)
Мужчины	2 (2)
Возраст, годы, М $\pm$ SD	51 $\pm$ 14
Продолжительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 11,5]
Особенности клинической картины	
Железистая форма	14 (14)
Рецидивирующий сиалоаденит	29 (28)
Артралгии	64 (62)
Полиневропатия	19 (18)
Васкулит	26 (25)
ИПЛ	8 (8)
MALT-лимфома	3 (3)
Снижение уровня С3	9/96 (9)
Снижение уровня С4	12/94 (13)
Гаммаглобулинемия:	
>16%	68/101 (67)
>25%	13 (13)
Иммунологический профиль	
АНФ+	103 (100)
Антитела к SSA (Ro)+	88 (85)
Антитела к SSB (La)+	55 (53)
РФ+	65 (63)
Лечение	
Без терапии	40 (38,8)
ГК	32 (31)
ГК + ГКХ	15 (14,6)
ГК + цитостатики	8 (7,8)
ГКХ	6 (5,8)
Цитостатики	2 (2)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ИПЛ – интерстициальное поражение легких; АНФ – антинуклеарный фактор; антитела к SSA (Ro) и к SSB (La) – антитела к цитоплазматическим антигенам SSA(Ro) и SSB(La); ГК – глюкокортикоиды; ГКХ – гидроксихлорохин.

следование и в анамнезе не получали иммуносупрессивной терапии, у большинства из них диагноз БШ был установлен недавно. Пациенты 2-й группы ($n = 47$) принимали низкие дозы ГК (в основном метилпреднизолон или преднизолон *per os*) в сочетании с ГКХ 200 мг или ГК в режиме монотерапии. Пациентов, использовавших цитостатики (азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид) в виде монотерапии или в сочетании с ГК, было решено исключить из анализа ввиду выраженной неоднородности (широкий спектр препаратов и большой разброс доз) и малочисленности ($n = 10$) группы.

При сравнении субпопуляций В-лимфоцитов у больных, не получающих терапию, и здоровых доноров отмечались следующие результаты. У пациентов с БШ выявлено большее относительное число CD19+ В-клеток (12,85 [8,8; 18,03]% против 9,6 [7,5; 12,3]%; $p = 0,0068$), наивных В-клеток (72,05 [62,78; 78,28]% против 63,2 [52,8; 69,2]%; $p = 0,0015$), а также относительное и абсолютное число плазмобластов (0,3 [0,1; 1]% против 0,1 [0,1; 0,2]%, $p = 0,0034$ и 3 [1; 9] $\cdot 10^6$ /л против 0,4 [0,1; 1] $\cdot 10^6$ /л, $p < 0,0001$). Напротив, общее число CD27+ В-клеток памяти (отн. 1,65 [1,1; 2,45]% против 2,6 [1,3; 3,9]%, $p = 0,0349$; абс. 17 [9,25; 33,75] $\cdot 10^6$ /л против 40 [10; 60] $\cdot 10^6$ /л, $p = 0,0186$) и число «переключенных» В-клеток памяти (отн. 8,65 [5,5; 11,3]% против 13,5 [10,5; 21,1]%,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Число субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с БШ и здоровых доноров, Ме [25-й; 75-й перцентили]
 Table 2. Numbers of B lymphocyte subpopulations in patients with SjD and healthy donors, Me [25th; 75th percentiles]

Субпопуляция	Пациенты с БШ (n=103)		Группа контроля (n=31)	
	отн., %	абс., ·10 ⁶ /л	отн., %	абс., ·10 ⁶ /л
В-лимфоциты CD19+*	11,1 [7,2; 16,3]	102 [57; 157]	9,6 [7,5; 12,3]	173 [100; 200]
В-клетки памяти:				
CD19+CD27+*	1,8 [1,1; 3,1]	21 [10; 35,25]	2,6 [1,3; 3,9]	40 [10; 60]
«непереключенные» CD19+IgD+CD27+	8,8 [6; 13,6]	13 [8; 19]	9,6 [5,4; 16,7]	10 [6; 30]
«переключенные» CD19+IgD-CD27+*	10,1 [6,5; 19,1]	14 [8; 28]	13,5 [10,5; 21,1]	22 [10; 40]
наивные CD19+IgD+CD27-	67,8 [55,4; 78,4]	104 [52; 166]	63,2 [52,8; 69,2]	100 [50; 114]
дважды негативные CD19+IgD-CD27-	9,8 [5,5; 15,2]	15 [7; 23]	8,5 [5,9; 17,2]	14 [9; 20]
транзитные CD19+IgD+CD10+CD38+	0 [0; 0,1]	0 [0; 1]	0,1 [0; 0,1]	0,1 [0; 0,3]
Плазмобласты CD19+CD38+++IgD-CD27+*	0,2 [0,1; 0,5]	2 [1; 6]	0,1 [0,1; 0,2]	0,4 [0,1; 1]
Плазмциты CD19+CD38+	0 [0; 0,1]	0 [0; 6]	0,1 [0; 0,1]	0,2 [0; 0,3]

Примечание. * – субпопуляции, в которых выявлены статистически значимые различия (значения *p* указаны в тексте).

$p < 0,0001$; абс. 11,5 [7; 27,5] ·10⁶/л против 22 [10; 40]%, $p = 0,0266$) в периферической крови у пациентов с БШ было ниже, чем у здоровых доноров.

Прием ГК на момент исследования был связан с меньшим относительным числом CD19+ В-лимфоцитов (9 [5,1; 15,6]% против 12,85 [8,8; 18,03]%; $p = 0,0333$) и наивных В-клеток (61,4 [50,9; 74,1]% против 72,05 [62,78; 78,28]%; $p = 0,0066$), а также меньшим относительным и абсолютным числом плазмобластов (0,1 [0,1; 0,4]% против 0,3 [0,1; 1]%, $p = 0,0296$ и 2 [1; 3] ·10⁶/л против 3 [1; 9] ·10⁶/л, $p = 0,0492$) и плазмцитов (0 [0; 0,1]% против 0,1 [0; 0,2]%, $p = 0,0331$ и 0 [0; 4] ·10⁶/л против 4 [0; 10,75] ·10⁶/л, $p = 0,018$). При этом у пациентов, получающих терапию, наблюдалось большее число пере-

ключенных (отн. 16 [8; 22,2]% против 8,65 [5,5; 11,3]%, $p = 0,0002$; абс. 18 [11; 37] ·10⁶/л против 11,5 [7; 27,5] ·10⁶/л, $p = 0,0479$) и относительное число CD27+ В-клеток памяти (2,2 [1,5; 3,2]% против 1,65 [1,1; 2,45]%, $p = 0,0381$), рис. 2.

Для оценки течения БШ были отобраны пациенты с тяжелыми системными проявлениями, неоспоримо характеризующими активность БШ, такими как полиневропатия, васкулит, ИПЛ. Таким образом, в группу с внежелудочными проявлениями (системная форма, СФ) было отобрано 42 пациента. В группу сравнения вошли 14 пациентов с изолированным железистым поражением (железистая форма, ЖФ). Пациенты с изолированным суставно-мышечным поражением были исключены

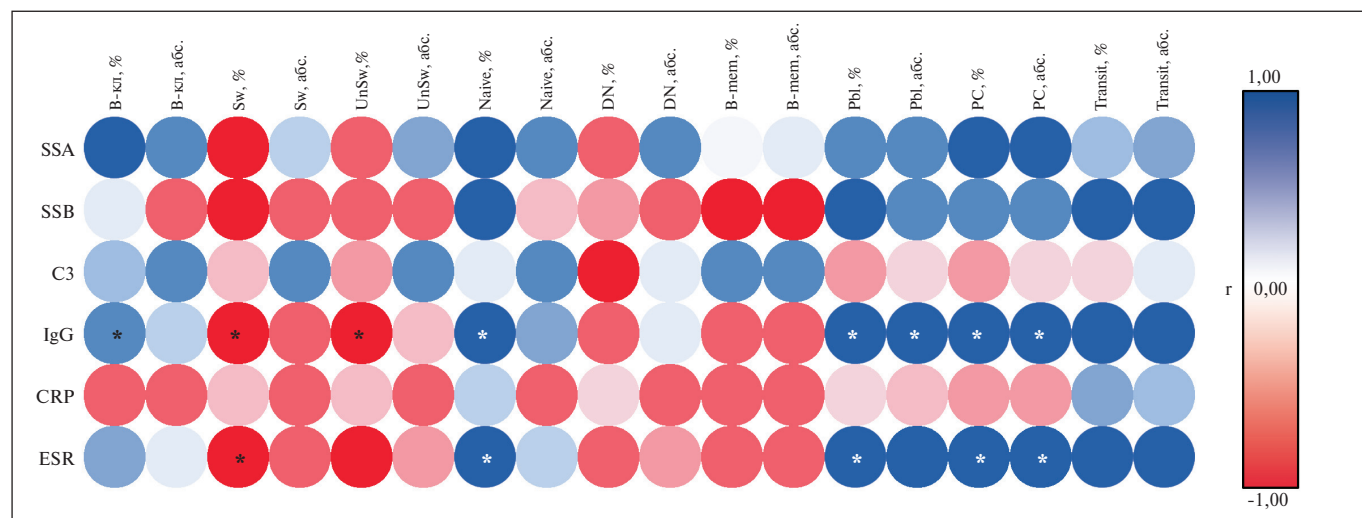


Рис. 1. Тепловая карта корреляционного анализа по Спирмену между лабораторными параметрами и субпопуляциями В-лимфоцитов. * – статистически значимые результаты. В-кл – CD19+ В-клетки; Sw – «переключенные» В-клетки памяти; UnSw – «непереключенные» В-клетки памяти; Naive – наивные В-клетки памяти; DN – дважды негативные В-клетки памяти; B-мет – CD19+CD27+ В-клетки памяти; Pbl – плазмобласты; PC – плазмциты; Transit – транзитные В-клетки памяти

Fig. 1. Heat map of Spearman's correlation analysis between laboratory parameters and B lymphocyte subpopulations. * – statistically significant results. В-кл – CD19+ B cells; Sw – «switched» memory B cells; UnSw – «unswitched» memory B cells; Naive – naive memory B cells; DN – double-negative memory B cells; B-мет – CD19+CD27+ memory B cells; Pbl – plasmablasts; PC – plasma cells; Transit – transitional memory B cells CD19+IgD+CD10+CD38+; CRP – C-reactive protein; ESR – erythrocyte sedimentation rate; abs. – absolute count; % – relative count

из анализа в связи с возможным наличием невоспалительных причин для имеющихся симптомов, например остеоартрита или фибромиалгии. Пациенты с тяжелым рецидивирующим клинически выраженным сиалоаденитом также были исключены из группы сравнения. Как показали результаты статистического анализа, наличие системных проявлений было ассоциировано с большим относительным числом дважды негативных В-клеток памяти (11,9 [5,875; 16,8]% против 7 [4,025; 10,43]%; $p=0,028$), численность остальных субпопуляций у пациентов с системными и железистыми проявлениями значимо не различалась (рис. 3).

Обсуждение. Распределение субпопуляций периферических В-лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях продолжает оставаться предметом активных исследований. Однако следует учитывать, что анализ субпопуляционного состава В-лимфоцитов в периферической крови отражает главным образом иммуновоспалительные процессы, протекающие в тканях. В связи с этим для формирования целостного представления о патогенезе заболеваний необходимо учитывать данные иммуногистохимического исследования пораженных органов, которое не проводилось в данной работе. Количественная оценка субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови потенциально может служить методом стратификации гетерогенной группы пациентов с аутоиммунными заболеваниями, что в перспективе открывает возможности для персонализированной терапии. Например, в исследовании Х. Qi и соавт. [9] анализ субпопуляций В-лимфоцитов в сочетании с клинико-лабораторными параметрами БШ позволил выделить группу пациентов с высоким риском развития лимфомы (до 20%), эти пациенты отличались высоким содержанием двойных негативных В-клеток и плазматических клеток.

В настоящем исследовании у пациентов с БШ были выявлены отклонения в пропорциях периферических В-лимфоцитов: при увеличении относительного количества общих CD19+ В-лимфоцитов отмечалось снижение их абсолютного числа. Это может быть связано с лимфопенией, часто встречающейся при БШ. Кроме того, наблюдалось снижение общего количества В-клеток памяти, по-видимому, вследствие уменьшения «переключенных» субпопуляций. Одновременно установлено повышение уровня плазмобластов. Эти результаты частично согласуются с опубликованными ранее данными [10–14]. Хотя А. Hansen и соавт. [15] предположили, что снижение числа CD27+ В-клеток памяти связано с их миграцией в пораженные ткани, Л.А. Aqrawi и соавт. [16] не подтвердили эту гипотезу, обнаружив при иммуногистохимическом анализе увеличение числа плазмобластов в биоптатах слюнных желез. По мнению С.С. Беневоленской и соавт.

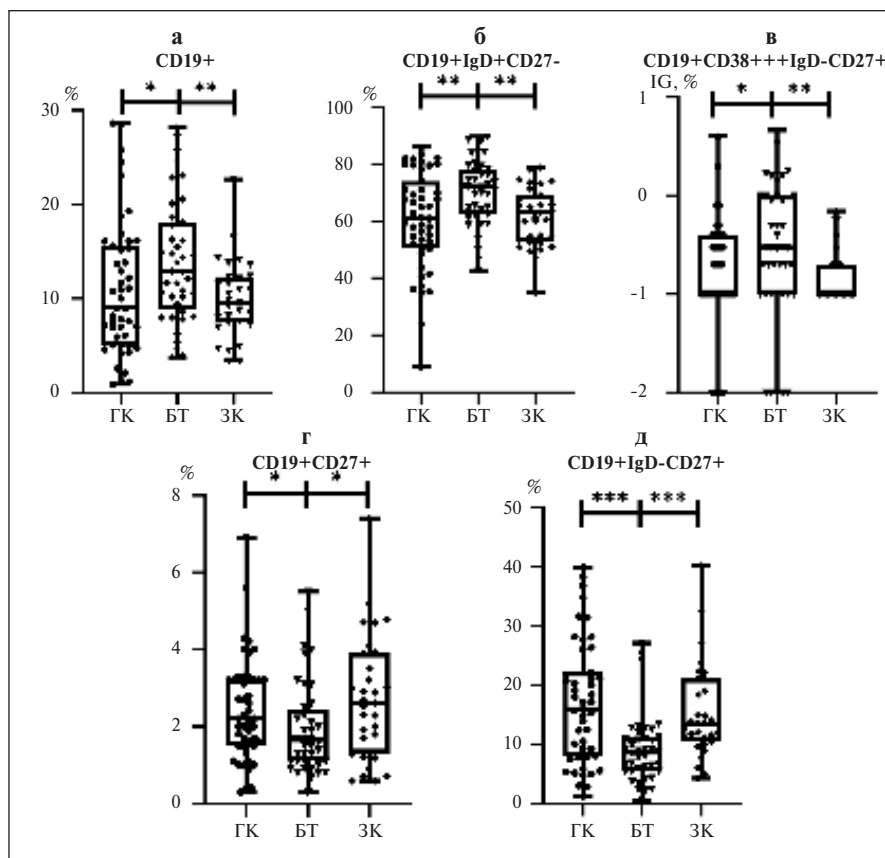


Рис. 2. Распределение субпопуляций в зависимости от предшествующей терапии: а – CD19+ В-лимфоциты; б – наивные В-клетки памяти; в – плазмобласты; г – CD19+CD27+ В-клетки памяти; д – «переключенные» В-клетки памяти. БТ – без терапии; 3К – здоровые доноры (контрольная группа). * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$

Fig. 2. Distribution of subpopulations depending on prior therapy: а – CD19+ B lymphocytes; б – naive memory B cells; в – plasmablasts; г – CD19+CD27+ memory B cells; д – «switched» memory B cells. БТ – no therapy; 3К – healthy donors (control group). * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$

[11], это может отражать их локальную дифференцировку из В-клеток памяти. Однако Л.А. Aqrawi и соавт. [16] выполняли иммуногистохимическое исследование малых, а не больших слюнных желез, что недостаточно репрезентативно в отношении патогенеза БШ.

Выявлена корреляция уровня IgG с количеством плазмобластов и плазмочитов, что может быть обусловлено ключевой ролью данных субпопуляций в секреции антител. Схожие результаты были получены Y. Xing и соавт. [10]. Аналогичная корреляция с СОЭ, вероятно, связана с повышением этого показателя при накоплении положительно заряженных белков плазмы крови. Обратная корреляция указанных параметров с количеством В-клеток памяти может быть следствием изменения распределения субпопуляций в сторону секретирующих фенотипов, что подтверждается данными ряда авторов [13, 17].

Предшествующая терапия низкими дозами ГК ассоциировалась со снижением общего числа В-лимфоцитов, наивных В-лимфоцитов, плазмобластов и плазмочитов. В то же время количество клеток памяти повышалось. Подобное распределение может объясняться подавлением ГК экспрессии фактора активации В-лимфоцитов (BAFF), который,

по мнению некоторых авторов, играет ключевую роль в поддержании субпопуляции наивных В-лимфоцитов, а также в пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в иммуноглобулин-секретирующие клетки [18, 19]. Кроме того, эффект ГК может быть опосредован их воздействием на Th-клетки, регулирующие дифференцировку В-лимфоцитов [20]. В настоящем исследовании ГК оказывали селективное корректирующее влияние на субпопуляции В-лимфоцитов с нарушенным распределением, при этом важно отметить, что монотерапия ГК недостаточна и существенно не изменяет течение заболевания.

В исследовании Х. Qi и соавт. [9] было проведено сравнение периферических субпопуляций В-лимфоцитов у больных с различным клиническим течением БШ и выявлена ассоциация повышения количества дважды негативных В-клеток памяти и плазмочитов с риском развития неходжкинских лимфом. В настоящей работе также наблюдалось увеличение относительного числа дважды негативных CD19+IgD-CD27- В-клеток памяти у больных с системными проявлениями БШ. Функция этой субпопуляции остается малоизученной. При системной красной волчанке

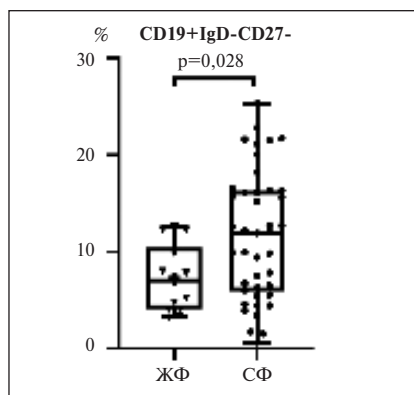


Рис. 3. Распределение субпопуляций в зависимости от клинической формы БШ

Fig. 3. Distribution of subpopulations depending on the clinical form of SjD

повышение количества дважды негативных В-клеток памяти ассоциировано с развитием обострений, что обусловлено их дифференцировкой в иммуноглобулин-секретирующие лимфоциты [21]. Также отмечается роль CD19+IgD-CD27- клеток в продукции провоспалительных цитокинов [22].

Заключение. Настоящее исследование демонстрирует значимые изменения в соотношении субпопуляций В-лимфоцитов при БШ, включая снижение количества В-клеток памяти и увеличение числа плазмобластов, что отражает активность патологического процесса. Полученные данные, показывающие взаимосвязь этих изменений с клиническими проявлениями и их чувствительность к терапии ГК, позволяют рассматривать указанные иммунологические параметры в качестве перспективных биомаркеров для оценки прогноза заболевания и риска развития осложнений. Перспективным направлением дальнейших исследований представляется углубленное изучение роли этих субпопуляций в патогенезе заболевания с целью оптимизации терапевтических стратегий и совершенствования подходов к индивидуальному прогнозированию течения болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gottenberg JE., Seror R, Miceli-Richard C, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One*. 2013 May;8(5):e59868. doi: 10.1371/journal.pone.0059868.
- Mielle J, Tison A, Cornec D, et al. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to therapeutic target. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jun;60(6):2545-60. doi: 10.1093/rheumatology/key332.
- Baldini C, Fulvio G, La Rocca G, et al. Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Aug;20(8):473-91. doi: 10.1038/s41584-024-01135-3.
- Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Feb;14(3):133-145. doi: 10.1038/nrrheum.2018.1.
- Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. Онкогематология. 2007;2(3):16-26.
- Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, et al. Lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome. *Onkogematologiya*. 2007; 2(3):16-26. (In Russ.).
- Торгашина АВ. Эффективность ритуксимаба при железистых формах болезни Шегрена по результатам международных клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(1):85-92.
- Torgasina AV. Efficacy of rituximab for glandular Sjögren's disease according to international clinical trials. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):85-92. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-85-9.
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859.
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с.
- Nasonov EL, editor. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.
- Qi X, Zhao D, Wang N, et al. B lymphocyte subset-based stratification in primary Sjögren's syndrome: implications for lymphoma risk and personalized treatment. *Clin Rheumatol*. 2025 Jun;44(6):2403-12. doi: 10.1007/s10067-025-07434-8.
- Xing Y, Li B, Wei P, Hua H. Profiles of peripheral B cell subsets in a cohort of primary Sjögren's syndrome patients and their potential clinical significance. *J Dent Sci*. 2024 Jul;19(3):1554-63. doi: 10.1016/j.jds.2023.12.024.
- Беневоленская СС, Кудрявцев ИВ, Серебрякова МК и др. Особенности субпопуляций В-лимфоцитов при болезни Шегрена и системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2024;62(5):501-12.
- Benevolenskaya SS, Kudryavtsev IV, Serebryakova MK, et al. Features of B cell subsets in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2024;62(5):501-12. (In Russ.).
- Cornec D, Saraux A, Pers JO, et al. Diagnostic accuracy of blood B-cell subset profiling and autoimmunity markers in Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan;16(1):R15. doi: 10.1186/ar4442.
- Ibrahim HM. B cell dysregulation in primary Sjögren's syndrome: A review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2019 Nov;55(1):139-44. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.09.006.
- Feng R, Zhao J, Sun F, et al. Comparison of the deep immune profiling of B cell subsets between healthy adults and Sjögren's syndrome. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):472-83. doi: 10.1080/07853890.2022.2031272.
- Hansen A, Odendahl M, Reiter K, et al. Diminished peripheral blood memory B cells

and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2160-71. doi: 10.1002/art.10445.

16. Aqrabi LA, Brokstad KA, Jakobsen K, et al. Low number of memory B cells in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity.* 2012 Nov;45(7):547-55. doi: 10.3109/08916934.2012.712170.

17. Bohnhorst JШ, Bjørgan MB, Thoen JE, et al. Bm1-Bm5 classification of peripheral blood B cells reveals circulating germinal center founder cells in healthy individuals and

disturbance in the B cell subpopulations in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol.* 2001 Oct;167(7):3610-8. doi: 10.4049/jimmunol.167.7.3610.

18. Carrillo-Ballesteros FJ, Oregon-Romero E, Franco-Topete RA, et al. B-cell activating factor receptor expression is associated with germinal center B-cell maintenance. *Exp Ther Med.* 2019 Mar;17(3):2053-60. doi: 10.3892/etm.2019.7172.

19. Zen M, Canova M, Campana C, et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev.* 2011 Apr;10(6):305-10. doi: 10.1016/j.autrev.2010.11.009.

20. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, et al. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol.* 2019 Jul;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744.

21. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, et al. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev.* 2019 Mar;288(1):136-48. doi: 10.1111/imr.12741.

22. Velounias RL, Tull TJ. Human B-cell subset identification and changes in inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol.* 2022 Dec;210(3):201-16. doi: 10.1093/cei/uxac104.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.07.2025/15.10.2025/19.10.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы РК 125020501434-1.

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

The article was prepared within the framework of the basic scientific research project RK 125020501434-1.

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

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

Веретенников А.С. <https://orcid.org/0009-0003-7621-5833>

Чальцев Б.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>

Хван Ю.И. <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Алексанкин А.П. <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>

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

Взаимосвязь трудоспособности и активности заболевания у пациентов с аксиальным псориатическим артритом

Воробьева Л.Д., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е.,
Тремаскина П.О.

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

Цель исследования — оценить взаимосвязь трудоспособности и активности заболевания у пациентов с псориатическим артритом (ПсА) в сочетании с поражением позвоночника.

Материал и методы. В исследование включено 114 больных ПсА (50,8% мужчин и 49,2% женщин), соответствовавших критериям CASPAR 2006 г., с поражением позвоночника, подтвержденным визуализацией аксиальных структур (синдесмофиты, и/или рентгенологически достоверный сакроилиит — СИ, — и/или активный СИ по данным магнитно-резонансной томографии). Средний возраст пациентов составлял $46,1 \pm 11,6$ года, длительность ПсА — $48,6 \pm 41,5$ мес, псориаза — $197,9 \pm 159,7$ мес, хронической боли в спине — $67,5 \pm 63$ мес.

Всем пациентам проводили стандартное ревматологическое обследование, включавшее определение числа болезненных и припухших суставов (соответственно ЧБС/68 и ЧПС/66), оценку состояния здоровья врачом/пациентом (ОСЗВ/ОСЗП) и оценку интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале, ночной боли в спине (НБС) по числовой рейтинговой шкале, уровня СРБ в крови, индексов активности BASDAI, DAPSA и ASDAS. Трудоспособность определяли по опроснику WPAI-SHP по шкалам абсентеизма, презентеизма, общего снижения производительности (ОСП) труда и снижения повседневной активности (СПА). Дополнительно оценивали количество пациентов (в %) с суммарным снижением трудоспособности по всем шкалам $>50\%$ (CCT50).

Результаты и обсуждение. Абсентеизм, презентеизм, ОСП и СПА выявлены у 44,6; 49,7; 55,6 и 43,1% обследованных соответственно. CCT50 отмечено у 57,8% (у 66 из 114) больных. Обнаружена значимая прямая корреляция нарушения трудоспособности по всем шкалам WPAI ($p < 0,05$) с женским полом и активностью ПсА: ЧПС66 >5 , DAPSA ≥ 14 , ASDAS $\geq 2,1$ и BASDAI ≥ 4 . Были определены факторы, способствующие CCT50: наличие ≥ 1 энтезита (отношение шансов, ОШ 1,72; 95% доверительный интервал, ДИ 0,745–3,714), DAPSA ≥ 14 (ОШ 1,814; 95% ДИ 0,486–6,158), ASDAS $\geq 2,1$ (ОШ 1,296; 95% ДИ 0,6877–2,444), для всех случаев $p < 0,05$. У пациентов с высокой активностью по ASDAS отмечалось нарушение по всем шкалам опросника WPAI, кроме ОСП. Активность по DAPSA влияла на абсентеизм ($p = 0,04$) и СПА ($p = 0,01$). Высокая активность по BASDAI статистически значимо ухудшала все показатели опросника WPAI. Отдельно были выявлены факторы, которые ассоциировались с нарушением трудоспособности и высокой активностью по ASDAS: воспалительная боль в спине (ВБС; ОШ 5,285; 95% ДИ 0,373–6,836), энтезиты по индексу LEI ≥ 1 (ОШ 2,268; 95% ДИ 0,479–10,733), ЧПС >5 (ОШ 1,037; 95% ДИ 0,243–4,418). Нарушение трудоспособности при высокой активности по DAPSA было связано с такими значимыми факторами, как ЧПС >5 (ОШ 1,145; 95% ДИ 0,27–4,85), ЧБС >5 (ОШ 1,789; 95% ДИ 0,405–7,905), наличие энтезитов по LEI ≥ 1 (ОШ 2,683; 95% ДИ 0,633–11,377), СРБ >5 мг/л (ОШ 1,007; 95% ДИ 0,978–1,036). С нарушением трудоспособности и высокой активностью по BASDAI ассоциировались ЧБС >5 (ОШ 1,489; 95% ДИ 0,322–6,895), наличие энтезитов по LEI ≥ 1 (ОШ 2,33; 95% ДИ 0,524–10,363), ВБС (ОШ 20,11; 95% ДИ 11,128–36,45), НБС (ОШ 1,435; 95% ДИ 0,344–5,984).

Заключение. У половины больных ПсА с поражением позвоночника, преимущественно женщин, выявлено снижение трудоспособности по шкалам абсентеизма, презентеизма, ОСП, СПА, которое ассоциировалось с высокой активностью спондилита и периферического артрита. Применение генно-инженерных биологических препаратов позволяет снизить активность ПсА и улучшить трудоспособность больных, что может иметь большое социально-экономическое значение.

Ключевые слова: аксиальный псориатический артрит; активность заболевания; трудоспособность.

Контакты: Любовь Дмитриевна Воробьева; EvaGollland@gmail.com

Для цитирования: Воробьева ЛД, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Тремаскина ПО. Взаимосвязь трудоспособности и активности заболевания у пациентов с аксиальным псориатическим артритом. Современная ревматология. 2026;20(1):36–43. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-36-43>

Association between an ability to work and disease activity in patients with axial psoriatic arthritis

Vorobyova L.D., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Gubar E.E.,
Tremaskina P.O.

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

Objective: to assess the association between an ability to work (AW) and disease activity in patients with psoriatic arthritis (PsA) combined with spinal involvement.

Material and methods. The study included 114 patients with PsA (50.8% men and 49.2% women) who met the 2006 CASPAR criteria (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis) and had spinal involvement confirmed by imaging of axial structures (syndesmophytes and/or radiographically definite sacroiliitis (SI) and/or active SI on magnetic resonance imaging). The mean age of the patients was 46.1 ± 11.6 years; PsA duration was 48.6 ± 41.5 months, psoriasis duration — 197.9 ± 159.7 months, and chronic back pain duration — 67.5 ± 63 months.

All patients underwent a standard rheumatologic assessment, including tender and swollen joint counts (TJC/68 and SJC/66, respectively), physician/patient global assessment of health (PhGA/PtGA), and assessment of pain intensity using a visual analog scale; night back pain (NBP) using a numeric rating scale; blood CRP level; and the activity indices BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), and ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). AW was assessed using the WPAI-SHP (Work Productivity and Activity Impairment; Specific Health Problem) questionnaire on the scales of absenteeism, presenteeism, overall work productivity loss (OWPL), and activity impairment (AI). Additionally, the proportion of patients (%) with an overall reduction in AW across all scales $>50\%$ (ORAW50) was evaluated.

Results and discussion. Absenteeism, presenteeism, OWPL, and AI were identified in 44.6%, 49.7%, 55.6%, and 43.1% of patients, respectively. ORAW50 was observed in 57.8% (66 of 114) of patients. A significant positive correlation was found between impaired AW across all WPAI scales ($p < 0.05$) and female sex and PsA activity: SJC66 >5 , DAPSA ≥ 14 , ASDAS ≥ 2.1 , and BASDAI ≥ 4 . Factors contributing to ORAW50 were identified: presence of ≥ 1 enthesitis (odds ratio (OR) 1.72; 95% confidence interval (CI) 0.745–3.714), DAPSA ≥ 14 (OR 1.814; 95% CI 0.486–6.158), ASDAS ≥ 2.1 (OR 1.296; 95% CI 0.6877–2.444), for all cases $p < 0.05$. In patients with high ASDAS activity, impairment was noted on all WPAI scales except OWPL. DAPSA activity affected absenteeism ($p = 0.04$) and AI ($p = 0.01$). High BASDAI activity statistically significantly worsened all WPAI outcomes. Separately, factors associated with impaired AW and high ASDAS activity were identified: inflammatory back pain (IBP; OR 5.285; 95% CI 0.373–6.836), enthesitis by the LEI index ≥ 1 (OR 2.268; 95% CI 0.479–10.733), and SJC >5 (OR 1.037; 95% CI 0.243–4.418). Impaired AW with high DAPSA activity was associated with significant factors such as SJC >5 (OR 1.145; 95% CI 0.27–4.85), TJC >5 (OR 1.789; 95% CI 0.405–7.905), presence of enthesitis by LEI ≥ 1 (OR 2.683; 95% CI 0.633–11.377), and CRP >5 mg/L (OR 1.007; 95% CI 0.978–1.036). Impaired AW and high BASDAI activity were associated with TJC >5 (OR 1.489; 95% CI 0.322–6.895), presence of enthesitis by LEI ≥ 1 (OR 2.33; 95% CI 0.524–10.363), IBP (OR 20.11; 95% CI 11.128–36.45), and NBP (OR 1.435; 95% CI 0.344–5.984).

Conclusion. In half of patients with PsA and spinal involvement, predominantly women, reduced AW was found on the absenteeism, presenteeism, OWPL, and AI scales, which was associated with high activity of spondylitis and peripheral arthritis. The use of biologic disease-modifying agents makes it possible to reduce PsA activity and improve patients' AW, which may have major socio-economic significance.

Keywords: axial psoriatic arthritis; disease activity; ability to work.

Contact: Lyubov Dmitrievna Vorobyeva; Evgolland@gmail.com

For citation: Vorobyeva LD, Korotaeva TV, Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Tremaskina PO. Association between an ability to work and disease activity in patients with axial psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):36–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-36-43>

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуно-воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СПА), для которого характерны такие поражения костно-мышечной системы, как артрит, дактилит, энтезит, а также вовлечение аксиального скелета в виде спондилита и сакроилиита (СИ). У большинства больных ПсА отмечается псориаз (ПсО) гладкой кожи и ногтей [1]. Каждый из перечисленных клинических доменов ПсА независимо негативно влияет на качество жизни (КЖ), функциональные возможности, трудоспособность и повседневную активность пациентов [2].

При ПсА проведен ряд национальных и многоцентровых исследований, посвященных изучению трудоспособности, включая работу по найму, социальной вовлеченности, коммуникативной адаптации пациентов и активности болезни.

Т.В. Коротаева и соавт. [3] обнаружили общее снижение производительности (ОСП) труда и снижение повседневной активности (СПА) у пациентов с ПсА. Показано, что недостижение ремиссии заболевания по DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) является независимым предиктором нарушения трудоспособности. В наблюдательном исследовании с использованием данных электронных медицинских карт пациентов с ПсА, проведенном Т. van Hal и соавт. [4] в ревматологической клинике в Нидерландах, изучались выраженность нарушения трудоспособности, повседневной ак-

тивности и факторы, связанные с этим нарушением. Исследование показало, что по сравнению с общей популяцией значительно меньше пациентов с ПсА (52,9%) были трудоустроены и работали по найму. Факторы, определяющие меньшую вероятность наличия оплачиваемой работы, включали пожилой возраст и ухудшение физического состояния. Более высокая активность ПсА и низкое КЖ, связанное с психическим здоровьем, ассоциировались с выраженными ОСП и СПА. Обнаружено, что у пациентов, достигших статуса низкой активности болезни по специфичной для ПсА шкале активности PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score), вероятность трудоустройства была выше.

В последнее время активно изучается аксиальный фенотип ПсА (аксПсА), распространенность которого оказалась значительно большей, чем предполагали ранее: от 20 до 70% в зависимости от дизайна исследования [5–7]. Есть данные о более тяжелом течении аксПсА по сравнению с ПсА с преимущественным вовлечением периферических структур: чаще встречаются эрозивное поражение суставов, энтезит, дактилит, выше уровень боли, усталости, хуже КЖ [8]. К. Nas и соавт. [9], которые анализировали влияние пола на течение аксПсА, показали, что женщины чаще испытывают более интенсивную боль и хуже оценивают состояние своего здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), опросникам КЖ SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36) и BASDAI

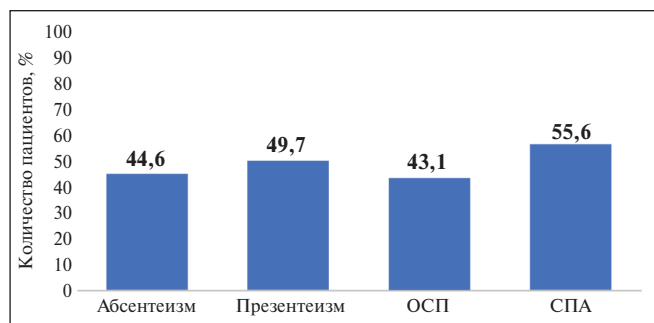


Рис. 1. Количество пациентов с нарушением трудоспособности по шкалам WPAI-SHP

Fig. 1. Number of patients with impaired ability to work (AW) according to the WPAI-SHP scales

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), чем мужчины, хотя у мужчин чаще выявляется рентгенологически достоверный СИ (рд-СИ).

К одному из параметров, включенных в оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП), относится трудоспособность. «Золотым стандартом» для анализа трудоспособности является опросник WPAI-SHP (Work Productivity and Activity Impairment: Specific Health Problem) [10]. Несмотря на наличие данных о нарушении трудоспособности при ПсА, связь аксиального фенотипа заболевания с этим фактором практически не изучена. Между тем оценка трудоспособности, а также влияния активности аксПсА на занятость и производительность труда в условиях реальной клинической практики в России является актуальной с точки зрения как достижения цели терапии, так и улучшения социальной вовлеченности пациентов.

Цель исследования — анализ трудоспособности и ее взаимосвязи с активностью заболевания у пациентов с аксПсА.

Материал и методы. В исследование включено 114 пациентов (50,8% мужчин и 49,2% женщин) с ПсА, соответствовавших критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis) 2006 г., с поражением позвоночника,

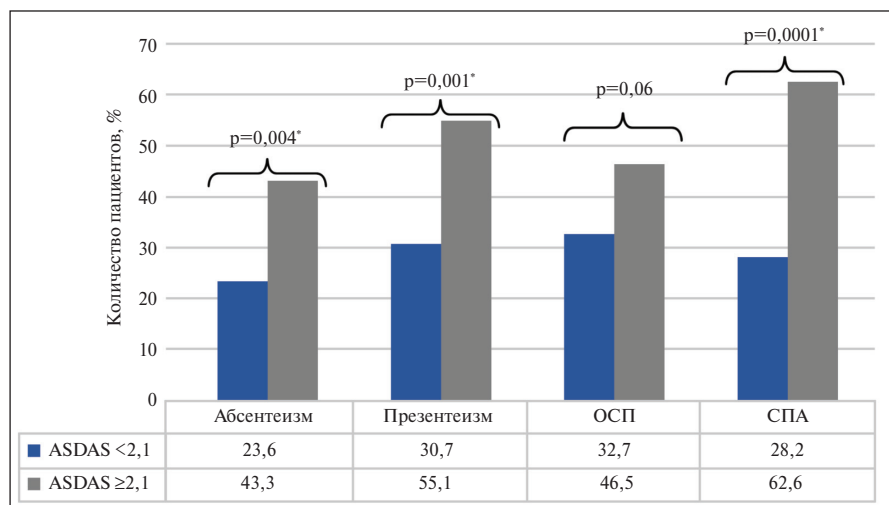


Рис. 2. Сравнительный анализ трудоспособности по шкалам WPAI-SHP у пациентов с аксПсА в зависимости от активности спондилита по ASDAS. * — $p < 0,05$

Fig. 2. Comparative analysis of AW according to the WPAI-SHP scales in patients with axPsA depending on spondylitis activity assessed by ASDAS. * — $p < 0.05$

последовательно обратившихся за медицинской помощью в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №12 от 25.01.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст больных составил $46,1 \pm 11,6$ года, длительность ПсО — $197,9 \pm 159,7$ мес, ПсА — $48,6 \pm 41,5$ мес, хронической боли в спине (хрБС) — $67,5 \pm 63,0$ мес. Поражение позвоночника диагностировалось при наличии хотя бы одного из следующих визуализационных признаков: рд-СИ (двусторонний СИ $\geq$ II стадии или односторонний СИ $\geq$ III стадии по Kellgren), или активный СИ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), и/или ≥ 1 синдесмофит (параспинальный оссификат) в шейном (ШОП) и/или нижнегрудном-поясничном отделе позвоночника, и/или анкилоз дугоотростчатых суставов в ШОП.

Активность ПсА рассчитывали по индексу DAPSA, где DAPSA > 28 соответствовал высокой, $14 < \text{DAPSA} \leq 28$ — умеренной, $4 < \text{DAPSA} \leq 14$ — низкой активности, $0 \leq \text{DAPSA} \leq 4$ — ремиссии. Активность спондилита оценивалась с помощью индекса ASDAS (Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score). ASDAS $< 1,3$ считался признаком неактивного заболевания, $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$ — низкой, $2,1 \leq \text{ASDAS} \leq 3,5$ — высокой, ASDAS $> 3,5$ — очень высокой активности заболевания. Всем пациентам проводили стандартное ревматологическое обследование, которое включало оценку числа припухших суставов (ЧПС) из 66, числа болезненных суставов (ЧБС) из 68, числа воспаленных энтезисов по Лидскому энтезимальному индексу (Leeds Enthesis Index, LEI) и Маастрихтскому индексу энтезита для анкилозирующего спондилита — AC (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES), подвижности позвоночника по Батскому метрولوлическому индексу AC (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI). Тяжесть и распространенность ПсО оценивали по индексу тяжести и распространенности ПсО (Psoriasis Area Severity Index, PASI) в баллах (0–72).

Определяли интенсивность боли по ВАШ (в мм), воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009 г. и ночной боли в спине (НБС) по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10), оценку состояния здоровья врачом (ОСЗВ) и ОСЗП по ВАШ (в мм). Рассчитывали BASDAI, его значение > 4 расценивали как признак высокой активности спондилита. Трудоспособность оценивали по четырем шкалам опросника WPAI-SHP: «Абсентеизм», «Презентеизм», «ОСП», «СПА». Первые три шкалы заполняют пациенты, имеющие работу на момент включения в исследование. СПА вследствие болезни определяли у всех пациентов независимо от рабочего статуса. Нарушение трудоспособности рассчитывали по каждой шкале по стандартным формулам (в %) [10, 11]. Дополнительно оценивали число пациентов (в %) с суммарным снижением трудоспособности по всем шкалам

опросника >50% (CCT50) [12]. Определялся социальный статус пациентов (работающий/неработающий/учащийся/пенсионер) и наличие инвалидности.

Статистический анализ данных. Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определяли среднее (М) и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, — медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов при нормальном распределении переменных использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Вилкоксона применяли в случаях, когда распределение величин отличалось от нормального. Степень выраженности взаимосвязи показателей определяли с помощью корреляционного анализа. Связь считали слабой при величине $r \leq 0,4$; умеренной — при $0,4 < r < 0,7$; сильной — при $r \geq 0,7$. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Все тесты были двусторонними, различия между сравниваемыми группами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Среди обследованных преобладали пациенты с высокой активностью аксПсА по DAPSA, ASDAS и BASDAI — 87,7; 42,1 и 78,1% соответственно. Медиана ЧБС/68 составила 13,6 [6; 20], ЧПС/66 — 7 [2; 12], дактилита — 0 [0; 1], LEI — 1,08 [0; 2], MASES — 0 [0; 1], PASI — 1,1 [0; 9,6], боли — 60 [40; 70] мм.

Анализ социального статуса показал, что на момент включения в исследование не работали 34,3% (39 из 114) пациентов, работали 65,7% (75 из 114), занимались тяжелым физическим трудом — 4,3% (5 из 114). Пенсионеры по возрасту составили 15,7% (18 из 114), совмещали учебу и работу — 7,8% (9 из 114) пациентов. Анализ трудоспособности по шкалам WPAI-SHP представлен на рис. 1.

У 57,8% (66 из 114) пациентов, работающих по найму, выявлено CCT50. В этой группе преобладали женщины (63%; $p=0,007$). Обнаружена значимая прямая корреляция CCT50 с женским полом ($r=0,3$), наличием полиартрита (ЧПС/66 >5; $r=0,38$), высокой активностью по DAPSA ($r=0,31$), ASDAS ($r=0,43$) и BASDAI ($r=0,56$), для всех сравнений $p < 0,05$. Определены следующие

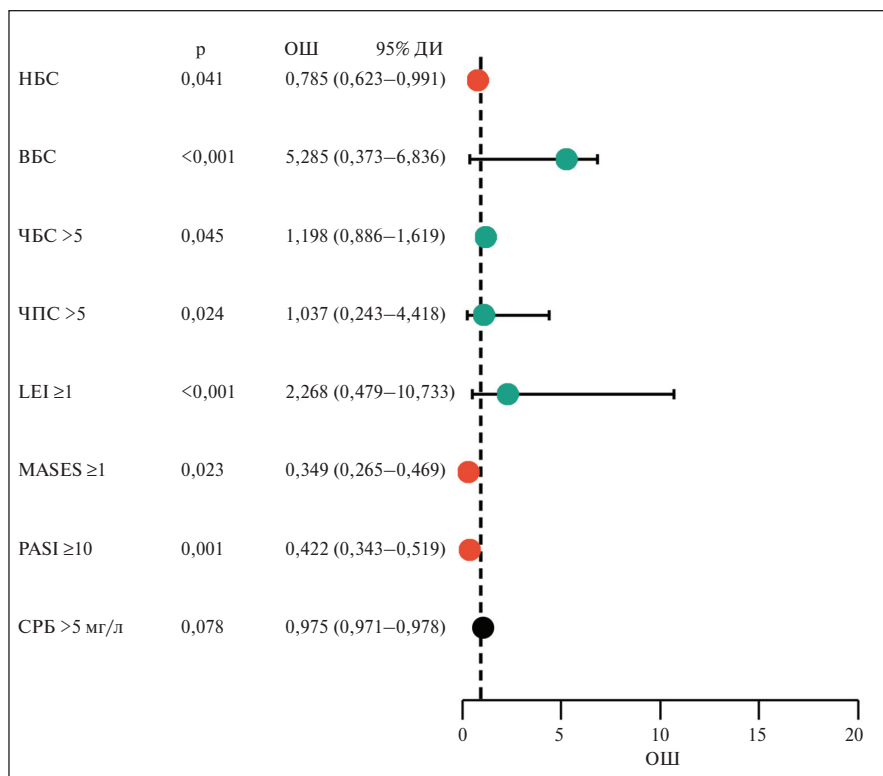


Рис. 3. Факторы, ассоциированные с нарушением трудоспособности у больных аксПсА с высокой активностью спондилита по ASDAS

Fig. 3. Factors associated with impaired AW in patients with axPsA with high spondylitis activity by ASDAS

шие значимые факторы, ассоциированные с CCT50: наличие энтезитов ≥ 1 (ОШ 1,72; 95 ДИ% 0,745–3,714), DAPSA ≥ 14 (ОШ 1,814; 95% ДИ 0,486–6,158), ASDAS $\geq 2,1$ (ОШ 1,296; 95% ДИ 0,6877–2,444), для всех случаев $p < 0,05$.

Выполнен анализ шкал опросника WPAI-SHP в зависимости от активности спондилита по ASDAS. У пациентов с высокой активностью отмечены значимые нарушения по всем шкалам, кроме ОСП (рис. 2).

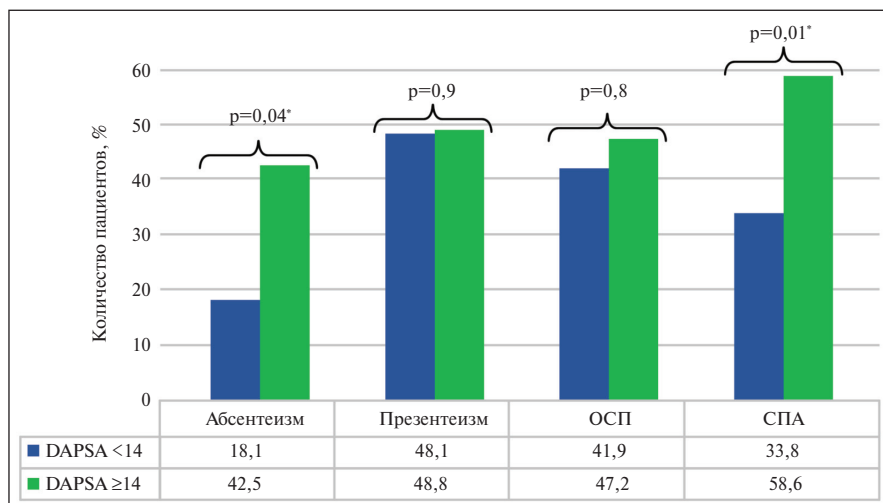


Рис. 4. Сравнительный анализ трудоспособности по шкалам WPAI-SHP в зависимости от активности по DAPSA. * — $p < 0,05$

Fig. 4. Comparative analysis of AW according to the WPAI-SHP scales depending on DAPSA activity. * — $p < 0,05$

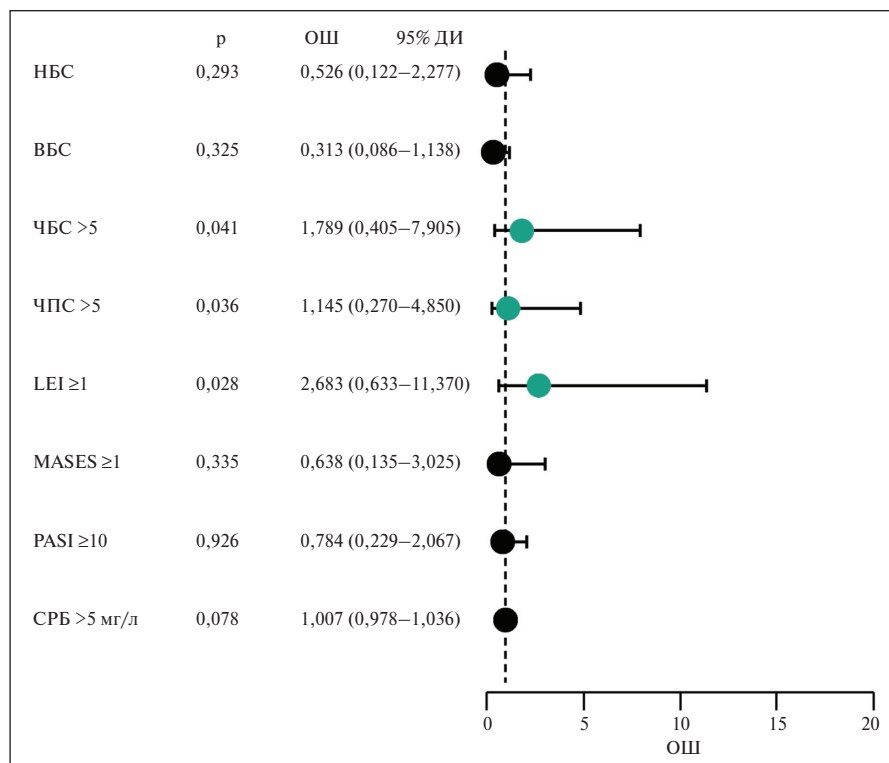


Рис. 5. Факторы, ассоциированные с нарушением трудоспособности у больных аксПсА с высокой активностью по DAPSA

Fig. 5. Factors associated with impaired AW in patients with axPsA with high DAPSA activity

У пациентов с высокой активностью по ASDAS ($\geq 2,1$) нарушение трудоспособности значимо ассоциировалось с наличием ВБС (ОШ 5,285; 95% ДИ 0,373–6,836), энтезитов – LEI ≥ 1 (ОШ 2,268; 95% ДИ 0,479–10,733), ЧПС >5 (ОШ 1,037; 95% ДИ 0,243–4,418), рис. 3.

Выполнен анализ шкал опросника WPAI-SHP в зависимости от активности по DAPSA. Выявлено значимо большее

только клиническими проявлениями (хроническая боль в спине – хрБС/ВБС), но и данными визуализации аксиального скелета (позвоночника, крестцово-подвздошных суставов). Более чем у половины наших пациентов с аксПсА, преимущественно женского пола, имелось снижение трудоспособности по шкалам абсентеизма, презентеизма, ОСП, СПА,

которое ассоциировалось с высокой активностью спондилита и периферического артрита. У 58% обследованных отмечено CCT50. Действительно, по данным регистра CORRONA, у большинства пациентов с ПсА (64,9%) наблюдалось ≥ 2 клинических фенотипа заболевания, что сопровождалось значимо большим негативным влиянием на КЖ и трудоспособность, чем в случае поражения одного домена [13].

В нашей когорте наличие боли (хрБС, ВБС и НБС) было одним из клинических проявлений поражения аксиального скелета. Нами установлено, что ВБС и НБС относятся к факторам, снижающим трудоспособность у больных аксПсА с высокой активностью по ASDAS. Эти результаты согласуются с данными крупного интернационального наблюдательного (cross-sectional) исследования, включавшего 2222 пациента с ПсА [14]. Показано,

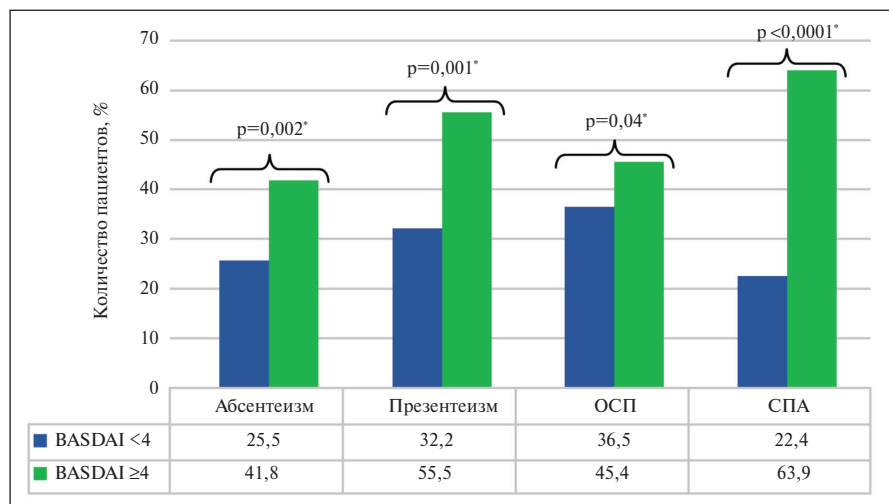


Рис. 6. Сравнительный анализ нарушения трудоспособности по шкалам WPAI-SHP в зависимости от активности спондилита по BASDAI. * – $p < 0,05$

Fig. 6. Comparative analysis of impaired AW according to the WPAI-SHP scales depending on spondylitis activity assessed by BASDAI. * – $p < 0,05$

что, кроме кожных и суставных проявлений, наличие ВБС как клинического признака аксПсА связано со значительным ухудшением КЖ, а также с более выраженными нарушениями функции и производительности труда. Наличие СИ также ассоциировалось с несколько худшими показателями ОСЗП, однако эта зависимость не достигала статистической значимости, что объясняется небольшим числом пациентов с СИ в данном исследовании. Эти результаты также согласуются с данными регистра CORRONA, которые показали значительное ухудшение КЖ, физической функции и трудоспособности у пациентов с аксПсА/аксПсА [8]. В настоящей работе число трудоустроенных больных составило 65,7%, что совпадает с показателями европейских когорт, в которых количество работающих пациентов варьировалось от 57 до 83% в зависимости от страны [15, 16]. В нашем исследовании у больных аксПсА выявлено снижение трудоспособности по шкалам абсентеизма, презентеизма, ОСП и СПА в 44,6; 49,7; 43,1 и 55,6% случаев соответственно. Оно было более заметно выражено при высокой активности спондилита и артрита. В исследовании W. Tillett и соавт. [17] пациентов с нарушением трудоспособности оказалось несколько меньше: абсентеизм отмечался в 14%, презентеизм — в 39%, СПА — в 46% случаев.

Полученные нами данные сходны с более ранними результатами изучения трудоспособности в российской когорте больных ПсА: СПА, ОСП, презентеизм и абсентеизм наблюдались у 67, 74, 49 и 36% пациентов соответственно. У больных с умеренной и высокой активностью заболевания по DAPSA выявлено более выраженное нарушение трудоспособности по всем шкалам, чем у пациентов, которые достигли ремиссии [3]. Однако в указанной работе пациентов с аксПсА отдельно не анализировали.

В когортном исследовании P. Kuzmiersz и соавт. [18] также отмечена взаимосвязь трудоспособности и активности ПсА. У пациентов с высокой активностью по DAPSA (>28 баллов) имелись наиболее выраженные нарушения по всем шкалам опросника трудоспособности, при этом интенсивность боли оказалась ключевым фактором, влияющим на трудоспособность.

В настоящем исследовании одним из факторов, определяющих нарушение трудоспособности, было наличие ВБС и НБС. По нашим данным, наличие энтезита значимо ассоциировано с нарушением трудоспособности у больных с высокой активностью заболевания по DAPSA, ASDAS, BASDAI. Сходные результаты получены D. Fahmi и соавт. [19]: у большинства пациентов с энтезитом зарегистрирован более высокий уровень СПА (95,5%) по сравнению с пациентами без энтезита (38,6%). Авторы выявили значимую связь между

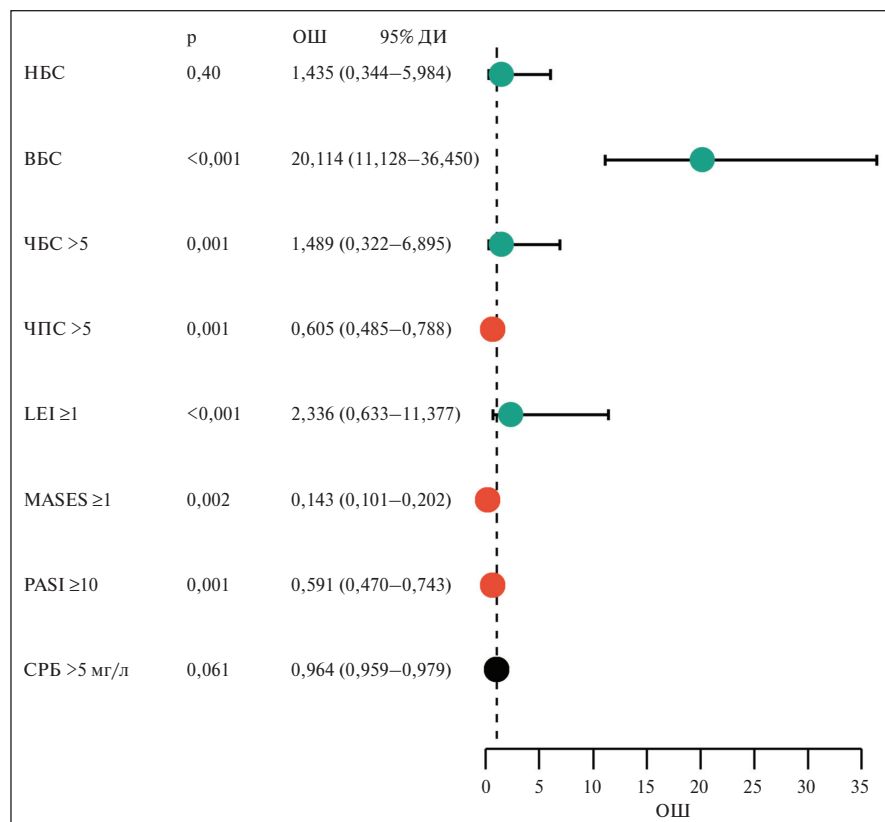


Рис. 7. Факторы, ассоциированные с нарушением трудоспособности у больных аксПсА с высокой активностью спондилита по BASDAI

Fig. 7. Factors associated with impaired AW in patients with axPsA with high spondylitis activity by BASDAI

тяжестью энтезита по индексу SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada MRI index), абсентеизмом и ОСП. В нашем исследовании, кроме наличия энтезита, с нарушением трудоспособности ассоциировалось поражение >5 суставов, при этом тяжесть ПсО и наличие дактилита к таким факторам не относились. Это частично совпадает с результатами J.A. Walsh и соавт. [2], которые показали, что вовлечение >6 суставов, наличие энтезита, распространенный и тяжелый ПсО (Body Surface Area, BSA >10%), а также дактилит достоверно ухудшали производительность по WPAI-SHR.

Сохранение трудоспособности наряду с достижением ремиссии/низкой активности болезни считают целью терапии ПсА. Для лечения ПсА применяют различные классы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая моноклональные антитела, ингибирующие фактор некроза опухоли α (ФНОα), ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 12/23, ИЛ23, ИЛ17A и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), в том числе ингибиторы Янус-киназ (иЯК) и фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4). L. Gossec и соавт. [20] показали, что использование широкого спектра тсБПВП и ГИБП при ПсА способствует улучшению в короткие сроки всех компонентов шкалы трудоспособности WPAI-SHR. У пациентов, регулярно получающих данную терапию, отмечалось увеличение общей производительности труда на 18%, в результате чего годовые косвенные затраты, связанные с лечением и ведением пациентов с ПсА, значимо

снизились. J. Curtis и соавт. [21] провели сравнительную оценку трудоспособности и СПА групп пациентов, получавших ингибитор ИЛ23 гуселькумаб (ГУС) или плацебо. На 24-й неделе терапии в группе ГУС наблюдалось более выраженное улучшение по шкалам ОСП и СПА по сравнению с группой плацебо. На 100-й неделе наблюдения в группе ГУС сохранялось снижение показателей по указанным шкалам. Авторами было отмечено, что 20,0–25,3% пациентов, получавших ГУС, которые не были трудоустроены на момент исходного визита, к 100-й неделе наблюдения нашли работу по найму, что способствовало снижению в целом экономических затрат в течение года.

Заключение. В настоящем исследовании более чем у половины пациентов молодого трудоспособного возраста с аксПсА, преимущественно женщин, выявлено нарушение трудоспособности, которое значимо ассоциируется с активностью заболевания. Отмечено, что пациенты с высокой

активностью болезни значимо чаще имеют снижение трудоспособности по шкалам абсентеизма, презентеизма, ОСП и СПА по сравнению с больными с низкой активностью заболевания. Выявлены факторы, определяющие нарушение трудоспособности и высокую активность спондилита (ВБС, НБС, ЧБС >5, ЧПС >5, LEI ≥1), а также с нарушением трудоспособности и высокую активность периферического артрита (ЧПС >5, ЧБС >5, LEI ≥1, СРБ >5 мг/л). Все это подчеркивает обоснованность выбора параметров, связанных с ОСЗП, в качестве целей терапии ПсА. Данные рандомизированных клинических исследований показывают, что применение ГИБП позволяет не только снизить активность болезни, но и одновременно улучшить трудоспособность пациентов с ПсА, что имеет важное социально-экономическое значение в целом и способствует обеспечению наилучшего подхода к ведению этой категории больных в частности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin C, Colbert R, Gladman D. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9; 376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMr1505557.
- Walsh JA, Ogdie A, Michaud K, et al. Impact of key manifestations of psoriatic arthritis on patient quality of life, functional status, and work productivity: findings from a real-world study in the United States and Europe. *Joint Bone Spine*. 2023 May;90(3):105534. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105534.
- Korotaeva T, Loginova E, Koltakova A, et al. The work productivity and activity index specific health problem (WPAI-SHP) and its association with psoriatic arthritis (PSA) activity by disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA) in routine care: data of the russian psoriatic arthritis registry (RU-PSART). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):1042-1043. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2694.
- van Hal T, Mulder M, Wenink M, et al. Determinants of work and social participation in patients with psoriatic arthritis in the Netherlands: an observational study. *BMC Rheumatol*. 2022 Aug 17;6(1):49. doi: 10.1186/s41927-022-00279-7.
- Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial disease in psoriatic arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853.
- Ikumi K, Kobayashi S, Tamura N, et al. HLA-B46 is associated with severe sacroiliitis in Japanese patients with psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Nov;29(6):1017-1022. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590.
- Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите (данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):34-40.
- Gubar' EE, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (REMARKA study data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):34-40. (In Russ.).
- Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: analysis from the Corrona psoriatic arthritis/Spondyloarthritis registry. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094.
- Nas K, Erkan K, Tekeoglu I, et al. The effect of gender on disease activity and clinical characteristics in patients with axial psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2021 Jul;31(4):869-874. doi: 10.1080/14397595.2020.1812870.
- Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993 Nov;4(5):353-65. doi: 10.2165/00019053-199304050-00006.
- Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдеc ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):513-519.
- Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. The relationship of clinical characteristics of ankylosing spondylitis with work capacity and productivity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(5):513-519. (In Russ.).
- Rider A, Bennett B, Williams R. The relationship between employment status, work productivity and activity impairment (WPAI) and health related quality of life (HRQoL) for patients (pts) with HR+/- HER2- early stage breast cancer (BC). *Annals of Oncology*. 2021; 32(55):430. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.441.
- Ogdie A, Hur P, Liu M, et al. Effect of multidomain disease presentations on patients with psoriatic arthritis in the Corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol*. 2021 May;48(5):698-706. doi: 10.3899/jrheum.200371.
- Walsh JA, Ogdie A, Michaud K, et al. Impact of key manifestations of psoriatic arthritis on patient quality of life, functional status, and work productivity: Findings from a real-world study in the United States and Europe. *Joint Bone Spine*. 2023 May;90(3):105534. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105534.
- Veltri C, Albrecht K, Kiltz U, et al. Trends in work participation among patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases (iRMDs): Data from the German National Database (2010–2022). *RMD Open*. 2025 Jan 25;11(1):e004980. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004980.
- Wervers K, Luime J, Tchetverikov I, et al. Time to minimal disease activity in relation to quality of life, productivity, and radiographic damage 1 year after diagnosis in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 16;21(1):25. doi: 10.1186/s13075-019-1811-4.
- Tillett W, Shaddick G, Askari A, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multi-centre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan; 54(1):157-62. doi: 10.1093/rheumatology/keu264.
- Kuszmierz P, Gula Z, Strach M, et al. Work productivity and activity impairment in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a comparative analysis from the POLNOR-Rheuma cohort. *Rheumatol Int*. 2025 Apr 12;45(5):96. doi: 10.1007/s00296-025-05851-1.
- Fahmi D, Makarm W, Zaghol RS. Burden of enthesitis on the quality of life and work

productivity in psoriatic arthritis patients.
Egyptian Rheumatology and Rehabilitation.
2022;49(58):1-10. doi: 10.1186/s43166-022-
00157-7.

20. Gossec L, Humphries B, Rutherford M,
et al. Improvement in work productivity

among psoriatic arthritis patients treated with
biologic or targeted synthetic drugs: a system-
atic literature review and meta-analysis.

Arthritis Res Ther. 2024 Feb 15;26(1):50.
doi: 10.1186/s13075-024-03282-0.

21. Curtis J, McInnes I, Rahman P, et al.

Work Productivity and General Health
Through 2 Years of Guselkumab Treatment in
a Phase 3 Randomized Trial of Patients With
Active Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther*.
2024 Apr;11(2):425-441. doi: 10.1007/
s40744-024-00642-9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.10.2025/27.12.2025/15.01.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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 research project “Evolution of axial spondyloarthritis based on a comprehensive dynamic study of molecular-biological, molecular-genetic, clinical and imaging factors of disease progression, quality of life, comorbidity, and targeted innovative therapy” (№ RK 125020501435-8).

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.

Воробьева Л.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>

Корогаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

Тремаскина П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>

Прямая блокада интерлейкина 6 в реальной клинической практике – путь к рационализации фармакотерапии и контролю ревматоидного артрита

Шестерня П.А.¹, Аитова Э.М.², Алексеев Е.Н.³, Банникова И.Г.⁴, Богданова Е.А.⁵, Гордеева Д.С.⁶, Долишная Е.О.⁷, Дорошевская А.Ю.⁸, Ершова О.Б.⁹, Злобин М.В.¹⁰, Зяблова Н.Н.¹¹, Иванова Л.В.¹², Князева Л.А.¹³, Крюкова Е.В.¹⁴, Маснева Л.В.¹⁵, Мясоутова Л.И.¹⁶, Обухова И.В.¹⁷, Одношивкина О.Н.¹⁸, Паранук А.Б.¹⁹, Патрикеева И.М.²⁰, Плаксина Т.В.¹⁰, Повзун А.С.²¹, Рыбин А.В.²², Сальникова Т.С.²³, Фетисова А.С.²⁴, Шпилева Н.И.²⁵, Яковлева А.А.²⁶, Лиля А.М.^{27, 28}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ³АО «Р-Фарм», Москва; ⁴БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут; ⁵ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ⁶ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово; ⁷ГБУЗ Свердловской области «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург; ⁸ФГАУ ВО «Медицинский комплекс Дальневосточного федерального университета» Минобрнауки России, Владивосток; ⁹ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», Курск; ¹⁰ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ¹¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул; ¹²БУЗ Удмуртской Республики «Республиканский клинко-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; ¹³ООО «Медицинский центр №1», Курск; ¹⁴БУЗ Вологодской области «Вологодская областная клиническая больница», Вологда; ¹⁵ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород; ¹⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ¹⁷ГБУЗ Архангельской области «Архангельская областная клиническая больница», Архангельск; ¹⁸КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», Киров; ¹⁹ГБУЗ Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая больница», Майкоп; ²⁰ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ²¹Валдайский многопрофильный медицинский центр Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России, Валдай; ²²ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново; ²³ГБУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Тула; ²⁴ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону; ²⁵ГБУ Донецкой народной республики «Городская клиническая больница №5 Донецка», Донецк; ²⁶ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая больница», Якутск; ²⁷ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²⁸ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ³Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111, корп. 1; ⁴Россия, 628408, Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2; ⁵Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁶Россия, 650066, Кемерово, Октябрьский просп., 22; ⁷Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; ⁸Россия, 690922, Владивосток, остров Русский, пос. Аякс, 10, корп. 25; ⁹Россия, 305007, Курск, ул. Сумская, 45а; ¹⁰Россия, 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ¹¹Россия, 656045, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1; ¹²Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87б; ¹³Россия, 305000, Курск, просп. Хрущева, 8; ¹⁴Россия, 160002, Вологда, ул. Лечебная, 17; ¹⁵Россия, 308007, Белгород, ул. Некрасова, 8/9; ¹⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ¹⁷Россия, 163045, Архангельск, просп. Ломоносова, 292; ¹⁸Россия, 610027, Киров, ул. Воровского, 42, корп. 3; ¹⁹Россия, 385000, Майкоп, ул. Жуковского, 4; ²⁰Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ²¹Россия, 175402, Валдай, ул. Песчаная, 1А; ²²Россия, 153040, Иваново, ул. Любимова, 1; ²³Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а; ²⁴Россия, 344011, Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, 92а; ²⁵Россия, 283001, Донецк, ул. Красноармейская, 88/1; ²⁶Россия, 677005, Якутск, ул. Стадухина, 81; ²⁷Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²⁸Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Интерлейкин (ИЛ) 6 — ключевой медиатор патогенеза ревматоидного артрита (РА). Олокизумаб (ОКЗ, Артлегиа®, «Р-Фарм») — прямой ингибитор ИЛ6, эффективность которого доказана в рандомизированных контролируемых, постмаркетинговых исследованиях и в реальной практике. Однако различные режимы дозирования ОКЗ и их влияние на частоту использования и дозы глюкокортикоидов (ГК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) изучены недостаточно.

Цель работы — оценить эффективность и безопасность ОКЗ в рутинной практике с акцентом на применение различных режимов его дозирования и сопутствующий прием ГК и НПВП у пациентов с РА.

Материал и методы. Проведена многоцентровая ретроспективная программа наблюдения пациентов, начавших терапию ОКЗ в реальной практике с 01.12.2023 по 30.11.2024 с последующим 12-месячным наблюдением. Включено 1240 взрослых пациентов с активным РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR 2010 г. Из них 80,5% составили женщины, медиана возраста — 55 лет, длительности РА — 87 мес, 86,5% больных были позитивны по ревматоидному фактору, 82,7% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, отмечался высокий коморбидный профиль. При неполных данных по DAS28-СРБ/СДАИ или наблюдении <3 мес больных исключали из анализа эффективности. Оценка проводилась во время исходного визита, через 3, 6 и 12 мес.

Результаты и обсуждение. Исходно 89,4% пациентов имели высокую/умеренную активность РА по DAS28-СРБ. ОКЗ назначался в режиме 1 раз/4 нед (89,8%), у пациентов с более высокой лабораторной активностью — 1 раз/2 нед (10,2%), $p < 0,01$. Выраженная положительная динамика с достижением ремиссии/низкой активности по DAS28-СРБ к 12-му месяцу терапии отмечалась в 78,4% случаев. Доля пациентов, принимающих ГК, снизилась с 51,3 до 15,7%, медиана суточной дозы ГК — с 7,5 до 5,0 мг ($p < 0,05$), доля пациентов, принимавших НПВП постоянно, — с 32,8 до 1,9%. Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 9,0% больных (ОКЗ отменен у 4,5%), новые НЯ не выявлены.

Заключение. В подавляющем большинстве случаев ОКЗ применяется в дозе 64 мг 1 раз/4 нед, обеспечивая достижение терапевтических целей в реальной практике у большинства пациентов (к 12-му месяцу — у 78,4%). Доля пациентов, которым требуется режим введения 1 р/2 нед, в нашем наблюдении незначительна — не более 3% к 12 мес терапии. Лечение сопровождается значимым снижением потребности в ГК и НПВП.

Ключевые слова: олокизумаб; глюкокортикоиды; нестероидные противовоспалительные препараты; снижение дозы; ревматоидный артрит.

Контакты: Павел Анатольевич Шестерня; shesternya75@mail.ru

Для цитирования: Шестерня ПА, Аитова ЭМ, Алексеев ЕН, Банникова ИГ, Богданова ЕА, Гордеева ДС, Долишная ЕО, Дорошевская АЮ, Ершова ОБ, Злобин МВ, Зяблова НН, Иванова ЛВ, Князева ЛА, Крюкова ЕВ, Маснева ЛВ, Мясоутова ЛИ, Обухова ИВ, Одношिवкина ОН, Паранук АБ, Патрикеева ИМ, Плксина ТВ, Повзун АС, Рыбин АВ, Сальникова ТС, Фетисова АС, Шпилевая НИ, Яковлева АА, Лила АМ. Прямая блокада интерлейкина 6 в реальной клинической практике — путь к рационализации фармакотерапии и контролю ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2026;20(1):44–53. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-44-53>

Direct interleukin-6 blockade in real-world clinical practice — a path to rationalization of pharmacotherapy and control of rheumatoid arthritis

Shesternya P.A.¹, Aitova E.M.², Alekseev E.N.³, Bannikova I.G.⁴, Bogdanova E.A.⁵, Gordeeva D.S.⁶, Dolishnaya E.O.⁷, Doroshevskaya A.Yu.⁸, Ershova O.B.⁹, Zlobin M.V.¹⁰, Ziablova N.N.¹¹, Ivanova L.V.¹², Knyazeva L.A.¹³, Kryukova E.V.¹⁴, Masneva L.V.¹⁵, Myasoutova L.I.¹⁶, Obukhova I.V.¹⁷, Odnoshivkina O.N.¹⁸, Paranuk A.B.¹⁹, Patrikeeva I.M.²⁰, Plaksina T.V.¹⁰, Povzun A.S.²¹, Rybin A.V.²², Sal'nikova T.S.²³, Fetisova A.S.²⁴, Shpilevaya N.I.²⁵, Yakovleva A.A.²⁶, Lila A.M.^{27,28}

- ¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ³R-Pharm JSC, Moscow; ⁴Surgut District Clinical Hospital, Surgut; ⁵Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; ⁶Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo; ⁷City Clinical Hospital No.40, Yekaterinburg; ⁸Medical Complex of the Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia, Vladivostok; ⁹Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk; ¹⁰N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; ¹¹Regional Clinical Hospital, Barnaul; ¹²Republican Clinical and Diagnostic Center, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; ¹³Medical Center No.1 LLC, Kursk; ¹⁴Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda; ¹⁵St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ¹⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁷Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk; ¹⁸Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov; ¹⁹Adygea Republican Clinical Hospital, Maykop; ²⁰Regional Clinical Hospital №1, Tyumen; ²¹L.G. Sokolov Valdai Multidisciplinary Medical Center FMBA of Russia, Valdai; ²²Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo; ²³Tula Regional Clinical Hospital, Tula; ²⁴Clinical Hospital "RZD-Medicine", Rostov-on-Don; ²⁵City Clinical Hospital №5 of Donetsk, Donetsk; ²⁶Yakutsk Republican Clinical Hospital, Yakutsk; ²⁷V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²⁸Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ²3, Lenina Street, Ufa 450008, Russia; ³111, Leninsky Prospect, Build. 1, Moscow 119421, Russia; ⁴24, Energetikov Street, Build. 2, Surgut 628408, Russia; ⁵70, Vorovskogo Street, Chelyabinsk 454048, Russia; ⁶22, Oktyabrsky Prospect, Kemerovo 650066, Russia; ⁷189, Volgogradskaya Street, Yekaterinburg 620102, Russia; ⁸10, Ajax Settlement (Russky Island), Build. 25, Vladivostok 690922, Russia; ⁹45a, Sumskaya Street, Kursk 305007, Russia; ¹⁰190, Rodionova Street, Nizhny Novgorod 603093, Russia; ¹¹1, Lyapidevskogo Street, Barnaul 656045, Russia; ¹²87b, Lenina Street, Izhevsk 426009, Russia; ¹³8, Khrushcheva Prospect, Kursk 305000, Russia; ¹⁴17, Lechebnaya Street, Vologda 160002, Russia; ¹⁵8/9, Nekrasova Street, Belgorod 308007, Russia; ¹⁶49, Butlerova Street, Kazan 420012, Russia; ¹⁷292, Lomonosova Prospect, Arkhangelsk 163045, Russia; ¹⁸42, Vorovskogo Street, Build. 3, Kirov 610027, Russia; ¹⁹4, Zhukovskogo Street, Maykop 385000, Russia; ²⁰55, Kotovskogo Street, Tyumen 625023, Russia; ²¹1A, Peschanaya Street, Valdai 175402, Russia; ²²1, Lyubimova Street, Ivanovo 153040, Russia; ²³1a, Yablochkova Street, Tula 300053, Russia; ²⁴92a, Varfolomeyeva Street, Rostov-on-Don 344011, Russia; ²⁵88/1, Krasnoarmeyskaya Street, Donetsk 283001, Russia; ²⁶81, Stadukhina Street, Yakutsk 677005, Russia; ²⁷34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²⁸2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Interleukin (IL)-6 is a key mediator in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Olokizumab (OKZ, Artlegia®, R-Pharm) is a direct IL-6 inhibitor whose efficacy has been demonstrated in randomized controlled trials, post-marketing studies, and real-world practice. However, different dosing regimens of OKZ and their impact on its usage frequency, as well as on doses of glucocorticoids (GCs) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), have been insufficiently studied.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of OKZ in routine clinical practice, with emphasis on the use of different dosing regimens and concomitant use of GCs and NSAIDs in patients with RA.

Material and methods. In a multicenter retrospective observational program included patients in whom OKZ therapy was initiated in real-world clinical practice from 01.12.2023 to 30.11.2024 with subsequent 12-month follow-up. A total of 1240 adult patients with active RA meeting the 2010 ACR/EULAR criteria were enrolled. Of these, 80.5% were women; median age was 55 years; median RA duration was 87 months; 86.5% of patients were rheumatoid factor positive, 82.7% were positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; a high comorbidity burden was noted. Patients with incomplete DAS28-CRP/CDAI data or follow-up <3 months were excluded from the efficacy analysis. Assessments were performed at baseline and at 3, 6, and 12 months.

Results and discussion. At baseline, 89.4% of patients had high/moderate RA activity according to DAS28-CRP. OKZ was prescribed once every 4 weeks in 89.8% of cases; in patients with higher laboratory activity, once every 2 weeks in 10.2% ($p < 0.01$). A marked positive response with achievement of remission/low disease activity according to DAS28-CRP by month 12 was observed in 78.4% of cases. The proportion of patients receiving GCs decreased from 51.3% to 15.7%; median daily GCs dose decreased from 7.5 to 5.0 mg ($p < 0.05$); the proportion of patients continuously using NSAIDs decreased from 32.8% to 1.9%. Adverse events (AEs) were reported in 9.0% of patients (OKZ was discontinued in 4.5%); no new AEs were identified.

Conclusion. In the vast majority of cases, OKZ is used at a dose of 64 mg once every 4 weeks, providing achievement of therapeutic targets in real-world clinical practice in most patients (by month 12 – in 78.4%). In our observation trial the proportion of patients who require every 2 week administration was insignificant and included no more than 3% over 12 months of therapy. Therapy is accompanied by a significant reduction in the need for GCs and NSAIDs.

Keywords: olokizumab; glucocorticoids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; dose reduction; rheumatoid arthritis.

Contact: Pavel Anatolyevich Shesternya; shesternya75@mail.ru

For citation: Shesternya PA, Aitova EM, Alekseev EN, Bannikova IG, Bogdanova EA, Gordeeva DS, Dolishnaya EO, Doroshevskaya AY, Ershova OB, Zlobin MV, Ziabova NN, Ivanova LV, Knyazeva LA, Kryukova EV, Masneva LV, Myasoutova LI, Obukhova IV, Odnoshivkina ON, Parank AB, Patrikeeva IM, Plaksina TV, Povzun AS, Rybin AV, Sal'nikova TS, Fetisova AS, Shpilevaya NI, Yakovleva AA, Lila AM. Direct interleukin-6 blockade in real-world clinical practice – a path to rationalization of pharmacotherapy and control of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):44–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-44-53>

Интерлейкин (ИЛ) 6 – ключевой медиатор в патогенезе ревматоидного артрита (РА) [1–3], способствующий возникновению воспаления синовиальной оболочки, системных проявлений и структурных повреждений. Современные международные рекомендации регламентируют необходимость достижения ремиссии или низкой активности заболевания с минимизацией дозы глюкокортикоидов (ГК) в строго определенный временной период. Выполнение этой сложной задачи требует высокого профессионализма и применения различных фармакологических подходов.

Олокизумаб (ОКЗ), гуманизированное моноклональное антитело, прямой ингибитор цитокина ИЛ6 (иИЛ6), проде-

монстрировал эффективность и безопасность в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), последующих постмаркетинговых и наблюдательных программах [4–11]. Однако использование в реальной клинической практике различных режимов дозирования ОКЗ, сопутствующее применение ГК и/или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) изучены недостаточно.

Целью данной наблюдательной программы было исследование эффективности и безопасности ОКЗ у пациентов с РА в течение 12 мес лечения в условиях реальной клинической практики. При этом акцент сделан на оценке активности заболевания по DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28

с учетом уровня СРБ) и CDAI (Clinical Disease Activity Index), применении различных режимов дозирования ОКЗ (каждые 2 или 4 нед), использовании ГК и НПВП, безопасности лечения (частота и спектр нежелательных явлений, НЯ).

Материал и методы. Проведена многоцентровая наблюдательная неинтервенционная ретроспективная научно-аналитическая программа по изучению эффективности и безопасности ОКЗ (Артлегиа®, «Р-Фарм», раствор для подкожного введения 160 мг/мл) у пациентов с РА, которые начали лечение препаратом в реальной клинической практике и оставались под наблюдением в течение 12 мес. Собранные данные о 1240 пациентах из 63 центров Российской Федерации, начавших терапию ОКЗ с 01.12.2023 по 30.11.2024.

В программу включали пациентов 18 лет и старше, соответствовавших классификационным критериям РА ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., имевших активное заболевание на момент начала терапии ОКЗ и получивших как минимум одну дозу ОКЗ в соответствии с инструкцией по применению препарата [12], актуальной версией «Клинических рекомендаций «Ревматоидный артрит» Минздрава России и Ассоциации ревматологов России [1], а также по решению врачебной комиссии, в том числе пациентов, переключенных на терапию ОКЗ по немедицинским причинам, связанным, как правило, с доступностью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)/таргетных синтетических (тс) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Пациенты с неполными исходными данными по DAS28-СРБ или CDAI либо с периодом наблюдения <3 мес были исключены из анализа эффективности, но вошли в анализ безопасности, если имелись данные о применении препарата.

Программа носила неинтервенционный ретроспективный характер. Анализировались показатели рутинной клинической практики, никаких специальных дополнительных диагностических и лечебных процедур не проводилось. Пациенты подписывали информированное согласие на проведение лечебно-диагностических процедур в рамках рутинной практики в своих лечебных учреждениях. Обезличенные агрегированные данные об эффективности и безопасности собирались ретроспективно и фиксировались в момент переключения на

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=1240)
Table 1. Patient characteristics (n=1240)

Показатель	Значение
Женщины	998 (80,5)
Мужчины	242 (19,5)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	55,0 [46,0; 63,0]
Длительность РА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	87,0 [48,0; 156,0]
РФ+	1072 (86,5)
АЦЦП+	1025 (82,7)
RDCI:	
0	595 (48,0)
1	408 (32,9)
≥2	237 (19,1)
Число сопутствующих заболеваний*:	
1	415 (33,5)
2	237 (19,1)
≥3	234 (18,9)
Предшествующая терапия БПВП:	
МТ	714 (57,5)
ЛЕФ	288 (23,2)
ГКХ	30 (2,4)
ССЗ	48 (3,9)
комбинация БПВП или другой БПВП	31 (2,5)
без терапии	129 (10,4)
Предшествующая терапия ГИБП:	
не проводилась	714 (57,5)
иИЛ6	354 (28,5)
иФНОα	49 (3,9)
РТМ	48 (3,9)
АБЦ	29 (2,3)
иJak	46 (3,7)
Сопутствующая терапия ГК	636 (51,3)
Сопутствующая терапия НПВП:	
постоянно	407 (32,8)
«по требованию»	707 (57,0)
не проводилась	126 (10,2)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. * — число больных с коморбидными заболеваниями: сердечно-сосудистыми — 473 (38,1%); органов дыхания — 60 (4,8%); ЖКТ и печени — 270 (21,8%); щитовидной железы — 94 (7,6%); почек — 73 (5,9%), в том числе с амилоидозом 16 (1,3%); остеоартритом — 243 (19,6%); остеопорозом — 147 (11,9%), в том числе с переломами 27 (2,8%); сахарным диабетом 1-го и 2-го типов — 111 (9,0%); анемией — 76 (6,1%); депрессией — 7 (0,6%); онкологической патологией в анамнезе — 28 (2,3%); с другими ревматическими заболеваниями — 13 (1,0%). РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; RDCI (Rheumatic Disease Comorbidity Index) — индекс коморбидности; МТ — метотрексат; ЛЕФ — лефлуномид; ГКХ — гидроксихлорохин; ССЗ — сульфасалазин; иФНОα — ингибиторы фактора некроза опухоли α; РТМ — ритуксимаб; АБЦ — абатацепт; иJak — ингибиторы Янус-киназ. «По требованию» — эпизодическое использование НПВП при появлении боли.

ОКЗ (исходный визит) и затем после 3, 6 и 12 мес лечения, изменения в сопутствующей терапии ГК/НПВП — через 6 и 12 мес.

Показатели безопасности включали: частоту всех НЯ, серьезных НЯ (СНЯ), в том числе инфекций, сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных событий, злокачественных новообразований (ЗНО), а также причины прекращения лечения ОКЗ (неэффективность, НЯ, хирургическое вмешательство, беременность, решение пациента и др.).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Исходные данные групп пациентов с разными режимами терапии ОКЗ
Table 2. Baseline characteristics of patient groups receiving different OKZ treatment regimens

Показатель	ОКЗ 1р/2нед (n=127)	ОКЗ 1р/4нед (n=1113)	p
Пол: мужской/женский, n (%)	25 (19,7)/102 (80,3)	217 (19,5)/896 (80,5)	0,96
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57,0 [46,0; 66,0]	55,0 [45,5; 63,0]	0,60
Длительность болезни, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	72,0 [43,0; 156,0]	90,5 [48,0; 157,0]	0,36
Предшествующая терапия ГИБП, n (%)	46 (36,2)	481 (43,2)	0,13
Монотерапия ОКЗ исходно, n (%)	15 (11,8)	147 (13,2)	0,66
Терапия ГК, n (%)	74 (58,3)	562 (50,5)	0,10
Доза ГК, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [5,0; 10,0]	5,5 [5,0; 10,0]	0,14
Терапия НПВП, n (%): постоянно «по требованию» не проводилась	62 (48,8) 59 (46,5) 6 (4,7)	345 (31,0) 648 (58,2) 120 (10,8)	<0,001
Клинические параметры, Ме [25-й; 75-й перцентили]: ЧБС ЧПС ОСЗП по ВАШ, см ОСЗВ по ВАШ, см СОЭ, мм/ч СРБ, мг/л DAS28-СРБ DAS28-СОЭ CDAI	10,0 [6,0; 14,0] 6,0 [2,0; 8,0] 7,0 [6,0; 8,0] 7,0 [5,0; 7,0] 35,0 [15,0; 46,0] 16,4 [4,4; 35,4] 5,5 [4,5; 6,1] 5,7 [4,7; 6,5] 29,0 [21,0; 36,0]	10,0 [6,0; 14,0] 6,0 [2,0; 9,0] 6,0 [5,0; 7,0] 6,0 [5,0; 7,0] 25,0 [12,0; 39,0] 11,9 [3,2; 25,0] 5,1 [4,2; 5,9] 5,5 [4,5; 6,2] 28,0 [19,0; 36,0]	0,89 0,88 <0,001 0,01 <0,001 0,01 0,09 0,05 0,74

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; DAS28-СОЭ — Disease activity score с учетом уровня СОЭ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]), среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD), бинарные переменные — в виде абсолютной и относительной частот. Для определения значимости различий использовался t-критерий. Для сравнения долей пациентов с разной активностью РА в разных подгруппах применялся критерий χ^2 . Взаимосвязь переменных определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исходная характеристика пациентов с РА, представленная в табл. 1, отражает реальную ревматологическую практику. Более половины пациентов имели различные сопутствующие заболевания, фактически у каждого 5-го пациента (19,1%) индекс коморбидности RDCI [13] составлял ≥ 2 . Несмотря на проводимую базисную терапию (89,6%), более половины пациентов получали ГК (51,3%) и подавляющее большинство — НПВП (89,8%).

ОКЗ назначался подкожно, большинству пациентов (n=1113, 89,8%) по 64 мг 1 раз в 4 нед (1р/4 нед), 127 (10,2%) больных исходно получали его по 64 мг 1 раз в 2 нед (1р/2 нед). В группе ОКЗ 1р/2 нед были пациенты с более высокими лабораторными показателями активности (СОЭ, СРБ), с более высокой оценкой состояния здоровья врачом (ОСЗВ) и пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), они статистически значимо чаще использовали НПВП (табл. 2).

Анализ эффективности

Исходно 1109 (89,4%) больных имели высокую/умеренную активность РА по DAS28-СРБ, 131 (10,6%) — ремиссию/низкую активность.

На фоне терапии ОКЗ отмечалась достаточно быстрая положительная динамика показателей активности заболевания (рис. 1). Низкая активность/ремиссия после 3 мес лечения по DAS28 СРБ достигнута у 43,4% и по CDAI — у 35,5% больных, после 12 мес лечения — у 78,4 и 71,0% соответственно.

Анализ изменения режимов терапии ОКЗ

Кратность введения ОКЗ. 1113 (89,8%) пациентов начали лечение ОКЗ в режиме 1р/4 нед, и у большинства из них (n=986, 79,5%) этот режим сохранялся до конца наблюдения, временное увеличение частоты инъекций ОКЗ потребовалось 16 (1,3%) пациентам. В режиме 1р/2 нед на протяжении всего наблюдения ОКЗ получали 22 (1,8%) пациента, у 94 (7,6%) больных частота инъекций была уменьшена. Изменение режимов дозирования и прекращение приема ОКЗ отражены на рис. 2.

Причины отмены ОКЗ в течение наблюдения приведены в табл. 3.

Анализ изменений сопутствующей терапии

ГК. Исходно при инициации терапии ОКЗ 636 (51,3%) пациентов получали ГК, медиана суточной дозы составила 7,5 [5,0; 10,0] мг в пересчете на преднизолон (рис. 3). На фоне лечения количество пациентов, получавших ГК, значимо снижалось: через 6 мес до 322 (26,0%), через 12 мес до 195 (15,7%), а медиана суточной дозы ГК уменьшилась до 5,0 [2,5; 5,0] мг ($p < 0,05$ по отношению к исходному уровню).

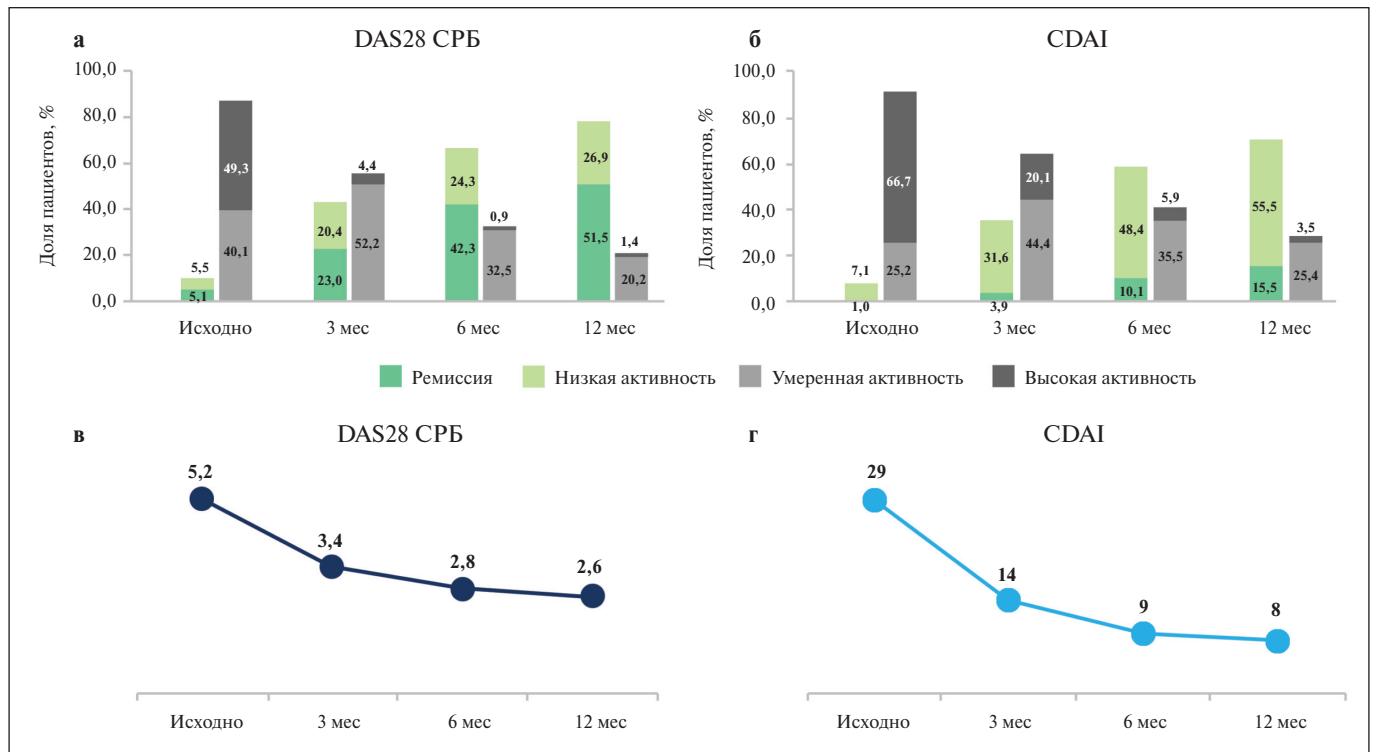


Рис. 1. Динамика активности РА по DAS28 СРБ (а) и CDAI (б), медианы индексов DAS28 СРБ (в) и CDAI (г) исходно, после 3, 6 и 12 мес терапии ОКЗ

Fig. 1. Changes in RA activity according to DAS28-CRP (a) and CDAI (b), median DAS28-CRP (c) and CDAI (d) values at baseline and after 3, 6, and 12 months of OKZ therapy

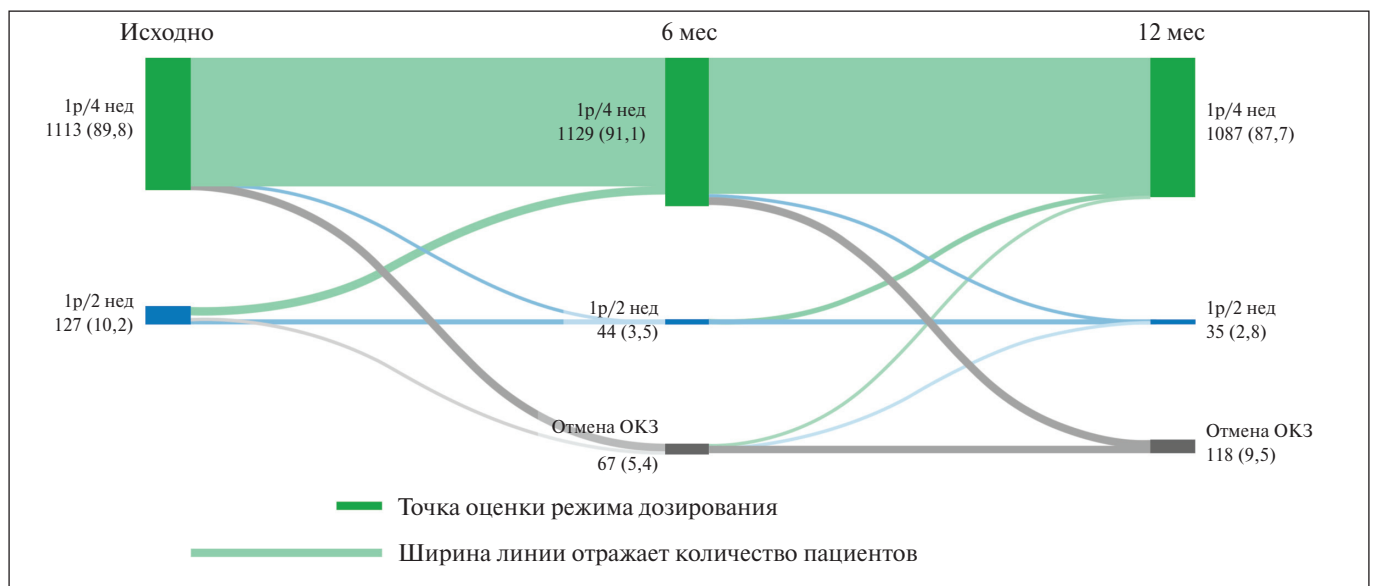


Рис. 2. Поток пациентов, получавших разные режимы терапии ОКЗ, n (%)

Fig. 2. Patient flow receiving different OKZ treatment regimens, n (%)

НПВП. Динамика количества пациентов, принимавших НПВП в течение наблюдения, представлена на рис. 4. Исходно 245 (19,8%) пациентов одновременно принимали ГК и постоянно НПВП. К 6-му месяцу такая терапия сохранялась у 21 (1,7%), а к 12-му месяцу – у 14 (1,1%) пациентов. Анализ факторов,

способствующих продолжению приема НПВП (возраст, длительность и исходная активность РА, прием ГК и др.), показал значимую зависимость от наличия или отсутствия сопутствующего остеоартрита (отношение шансов 2,12; 95% доверительный интервал 1,50–2,98; $p < 0,001$).

Таблица 3. Причины отмены ОКЗ в течение 12 мес терапии
Table 3. Reasons for discontinuation of OKZ during 12 months of therapy

Причины отмены ОКЗ	6 мес	12 мес
НЯ	33	23
Недостаточная эффективность	23	23
Желание пациента	6	6
Хирургическое вмешательство	4	0
Беременность	1	2
Всего	67	54

Примечание. 3 пациента временно прекращали лечение через 6 мес после начала терапии, поскольку им потребовалось хирургическое вмешательство. В дальнейшем у 2 из них терапия была возобновлена в режиме 1р/4 нед и у 1 – в режиме 1р/2нед. Дальнейшие изменения терапии (увеличение или уменьшение частоты инъекций) были связаны с динамикой клинико-лабораторных показателей и активности РА.

Анализ безопасности

За весь период наблюдения НЯ отмечены у 111 (9,0%) пациентов (табл. 4). У 56 (4,5%) из них НЯ привели к отмене ОКЗ. Терапия ОКЗ расценена как неэффективная у 46 (3,7%) пациентов.

Обсуждение. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями целью терапии РА является ремиссия/низкая активность. Она может быть достигнута при использовании БПВП, комбинации БПВП и ГИБП/тсБПВП либо при монотерапии ГИБП/тсБПВП. Клинические рекомендации не рассматривают состояние ремиссии/низкой активности, при котором пациент продолжает прием ГК, как «истинную ремиссию». Также клинические рекомендации указывают на целесообразность ограничения приема НПВП у пациентов с РА, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях, поражении почек и сахарном диабете [1].

Широкая распространенность коморбидной патологии у пациентов с РА приводит к применению большого количества сопутствующих препаратов [1, 14]. Кроме того, дополнительная терапия ГК и НПВП может быть причиной возникновения коморбидной патологии или ухудшения течения уже имеющихся заболеваний [15–17]. В этой ситуации достижение цели терапии РА с применением минимального числа противоревматических препаратов, минимизацией приема ГК и НПВП является сверхактуальной задачей. Выбор и ИЛ6, в частности прямого и ИЛ6 – ОКЗ, обладающего мощной способностью к подавлению воспаления, представляется клинически оправданным.

РКИ CREDO [5–8] и наблюдения реальной клинической практики [9–11] показали эффективность ОКЗ для улучшения состояния как пациентов, не получавших ранее ГИБП, так и пациентов, переключенных на ОКЗ с других ГИБП. Анализ общей эффективности применения ОКЗ свидетельствует о том, что к 6-му и 12-му месяцам терапии соответственно 66,6 и 78,4% пациентов с РА достигают целей лечения по DAS28-СРБ (ремиссия/низкая активность), что согласуется с ранее опубликованными данными.

Смена одного ГИБП на другой – распространенный подход при обострении заболевания. Известно, что переключение по любым причинам не только снижает вероятность ответа, но и сокращает «терапевтический резерв» для каждого конкретного пациента [18]. В связи с этим рациональным будет выбор препарата, с помощью которого можно эскалировать и деэскалировать терапию. Основной режим дозирования ОКЗ – 1р/4 нед, что удобно как для пациента, так и для врача. При этом имеется возможность увеличить кратность введения. Согласно актуальной инструкции к препарату, режим 1р/2 нед рекомендуется при DAS28 $\geq 6,9$ [12]. В наблюдаемой группе 51 (4,1%) пациент исходно имел DAS28-СРБ $\geq 6,9$, однако не все они нуждались в более высокой частоте введения ОКЗ. Как показывает наше наблюдение, в реальной клинической практике врачи

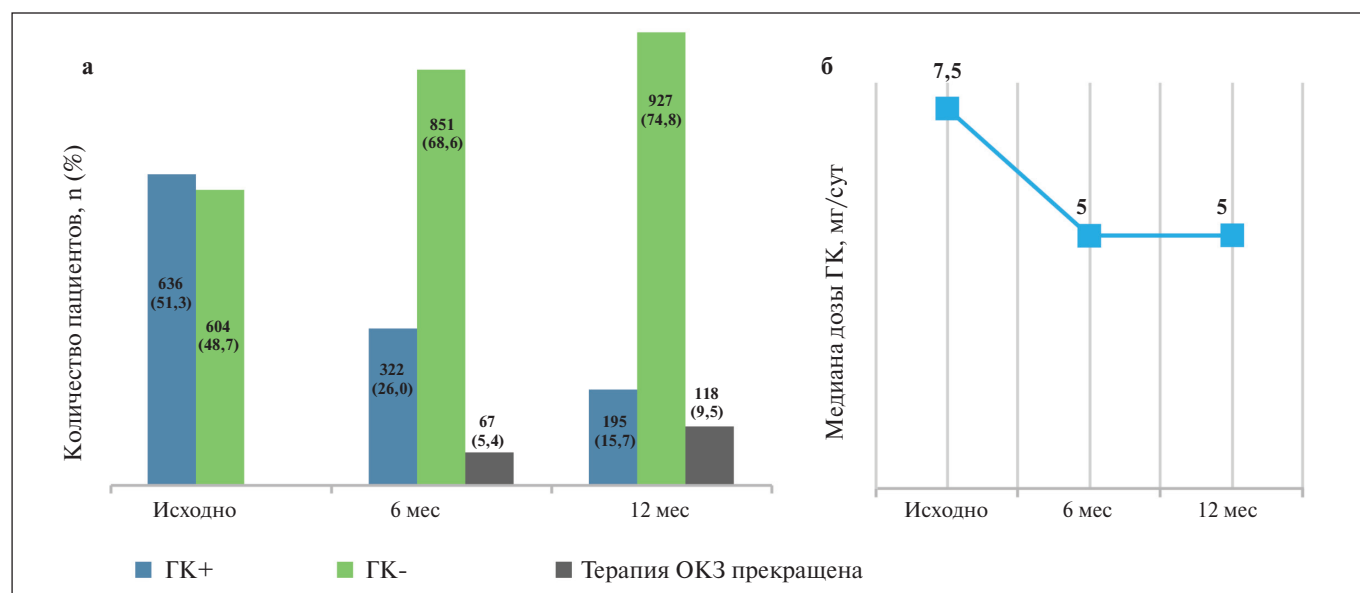


Рис. 3. Динамика количества пациентов, получавших ГК (а), и суточной дозы ГК (б) за время наблюдения

Fig. 3. Changes in the number of patients receiving glucocorticoids (GCs) (a) and daily GCs dose (b) during the observation period

больше ориентируются на высокую лабораторную активность РА, а также на ОСЗВ и ОСЗП. Данный подход может быть патогенетически оправдан, так как концентрация СРБ и СОЭ отражает активность синтеза ИЛ6 [2]. Поправка в инструкции к ОКЗ появилась в 2023 г. В проведенном ранее наблюдении пациентов, начавших терапию в 2022 г., назначение ОКЗ 1р/2нед встречалось чаще — в 16,6% случаев [11]. Позднее частота назначения этого режима дозирования снизилась до 10,2%, что отражает оценку врачами эффективности препарата в реальной практике, когда более частое введение используется у пациентов с высокой воспалительной активностью. Для достижения целей терапии у абсолютного большинства пациентов с РА достаточен режим введения 1р/4нед. Пациенты, начавшие терапию ОКЗ с режима 1р/2нед в течение первых 6 мес, в большинстве случаев могут быть переведены на более редкое введение. После 12 мес терапии такая кратность была необходима не более чем у 3% пациентов. Это важно учитывать при пла-

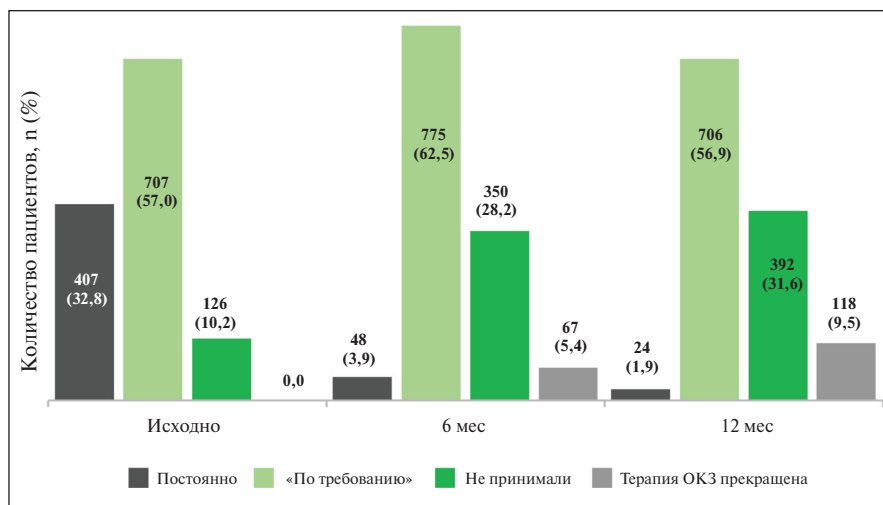


Рис. 4. Анализ использования НПВП в течение наблюдения
Fig. 4. Analysis of NSAIDs use during the observation period

нировании обеспечения ОКЗ пациентов с РА для оптимизации расходов на терапию.

Возможность существенного снижения числа пациентов, принимающих ГК и НПВП на фоне терапии ОКЗ, была по-

Таблица 4. Данные о безопасности терапии ОКЗ, n (%)
Table 4. Safety data of OKZ therapy, n (%)

Показатель	0–3 мес	3–6 мес	6–12 мес	Итого
НЯ				
Всего НЯ,	40 (3,22)	39 (3,14)	32 (2,58)	111 (9,00)
в том числе с отменой препарата	19 (1,53)	14 (1,13)	23 (1,85)	56 (4,52)
Инфекции	11 (0,90)	7 (0,56)	4 (0,32)	22 (1,77)
Изменение лабораторных показателей*	14 (1,13)	27 (2,18)	12 (0,97)	53 (4,27)
Кожные аллергические реакции	7 (0,56)	1 (0,08)	3 (0,24)	11 (0,90)
Онкологические заболевания	1 (0,08)	1 (0,08)	2 (0,16)	4 (0,32)
Поражения ЖКТ и печени	2 (0,16)	—	—	2 (0,16)
Другие аутоиммунные заболевания	—	1 (0,08)	1 (0,08)	2 (0,16)
Другие НЯ	4 (0,32)	—	4 (0,32)	8 (0,64)
СНЯ				
Всего	1 (0,08)	2 (0,16)	6 (0,48)	9 (0,72)
Смерть (ОИМ)	—	—	1 (0,08)	1 (0,08)
Смерть (ЗНО кишечника)	—	—	1 (0,08)	1 (0,08)
Смерть (кетацидоз)	—	—	1 (0,08)	1 (0,08)
Смерть (причина не установлена)	—	—	1 (0,08)	1 (0,08)
ОНМК	—	1 (0,08)	1 (0,08)	2 (0,16)
Кровотечение из ЖКТ	1 (0,08)	1 (0,08)	—	2 (0,16)
Перфоративный дивертикулит	—	—	1 (0,08)	1 (0,08)

Примечание. * — чаще всего наблюдались повышение уровня аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (≤ 3 норм), лейкопения ($\geq 1,5 \cdot 10^9$). ОИМ — острый инфаркт миокарда; ЗНО — злокачественное новообразование; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

казана ранее [11, 19]. Наше наблюдение подтверждает, что около 2/3 пациентов с РА на фоне терапии ОКЗ могут в течение 12 мес отказаться от приема ГК. Это несколько медленнее, чем предписывается клиническими рекомендациями. Однако большинство пациентов имели длительный опыт применения ГК, что может объяснить полученные результаты.

Обращает на себя внимание трехкратное увеличение числа пациентов, у которых активность заболевания удавалось контролировать без применения НПВП. Как показывает реальная практика, полный отказ от НПВП возможен далеко не у всех больных; периодически возникающая потребность в НПВП обусловлена не только основным заболеванием, но и вторичным остеоартритом или другими состояниями. Вне всяких сомнений, использование НПВП в режиме «по требованию» является более безопасным, чем их постоянный прием. Отказ от ГК и НПВП должен рассматриваться с точки зрения не только минимизации риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, развития инфекций, остеопороза, нарушений углеводного обмена, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), надпочечниковой недостаточности [15–17], но и сокращения затрат на лечение.

Анализ безопасности в наблюдаемой группе пациентов не выявил каких-либо дополнительных сигналов по сравнению с данными РКИ и реальной клинической практики. В целом спектр зарегистрированных НЯ отражает тот факт, что в данное наблюдение включали всех пациентов с РА и показаниями к назначению ГИБП.

К ограничениям настоящего наблюдения относятся открытый дизайн и особенности реальной клинической практики врачей-ревматологов из 63 центров Российской Федерации, участвовавших в данной программе.

Заключение. ОКЗ благодаря гибкой схеме дозирования позволяет в условиях реальной клинической практики достигать терапевтической цели у большинства пациентов с РА без переключения на другие ГИБП. Доля пациентов, которым требуется более частый режим введения (1 р/2 нед), в нашем наблюдении оказалась очень незначительной (не более 3% в течение 12 мес терапии), что следует учитывать при планировании расходов на терапию больных РА. Выраженное снижение активности заболевания на фоне применения ОКЗ сопровождалось уменьшением потребности в постоянном приеме ГК и НПВП у значительной части пациентов, что потенциально позволяет снизить риск НЯ и сократить затраты на лечение. Полученные результаты подтверждают эффективность и безопасность ОКЗ у пациентов с РА и в целом согласуются с ранее опубликованными данными РКИ, постмаркетинговых исследований и наблюдений реальной клинической практики.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность всем ревматологам, принимавшим участие в проведении программы, внесшим вклад в сбор и анализ данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_495885/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/
2. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? *BioDrugs*. 2024 Jan;38(1):61-71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1.
3. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784.
4. Насонов ЕЛ, Фейст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):505-518.
5. Nasonov EL, Feist E. Prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: olokizumab (new monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(5):505-518. (In Russ.).
6. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Aug 25;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302.
7. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630.
8. Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, et al. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2024 Oct 21;83(11):1454-1464. doi: 10.1136/ard-2023-225473.
9. Баранов АА, Виноградова ИБ, Аношенкова ОН и др. Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 (олокизумаб). Научно-практическая ревматология. 2023;61(3):307-319. Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: experience of switching from therapy with an interleukin 6 receptor inhibitor to a direct interleukin 6 inhibitor (olokizumab). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(3):307-319. (In Russ.).
10. Шестерня ПА, Баранов АА, Виноградова ИБ и др. Переключение с ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом: эффективность и безопасность в течение 1 года терапии. Современная ревматология. 2024;18(5):54-64.
11. Шестерня ПА, Загребнева АИ, Антипова ОВ и др. Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба в терапии ревматоидного артрита: данные реальной клинической практики. Современная ревматология. 2025;19(2):39-49.
12. Shesternya PA, Zagrebneva AI, Antipova OV, et al. Use of olokizumab, a direct interleukin 6 inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: real-world evidence. *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):39-49. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-2-39-49.
13. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_

v2.aspx?routingGuid=f2bc77b4-6298-4b2e-8f37-18e1baa0b63c

13. England BR, Sayles H, Mikuls TR, et al. Validation of the rheumatic disease comorbidity index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(6):865-72. doi: 10.1002/acr.22456.

14. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84.

Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to the Russian Register of Patients with Arthritis (Message I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(5):

472-84. (In Russ.).

15. Domper Arnal MJ, Hijos-Mallada G, Lanas A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs. *Expert Opin Drug Saf*. 2022 Mar;21(3):373-384. doi: 10.1080/14740338.2021.1965988.

16. Yao TC, Huang YW, Chang SM, et al. Association Between Oral Corticosteroid Bursts and Severe Adverse Events: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 1;173(5):325-330. doi: 10.7326/M20-0432.

17. Beuschlein F, Else T, Bancos I, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol*

Metab. 2024 Jun 17;109(7):1657-1683.

doi: 10.1210/clinem/dgae250.

18. Kondo M, Yamada H. Drug survival rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase-inhibitor therapy in 801 rheumatoid arthritis patients: a 14 year-retrospective study from a rheumatology clinic in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019 Nov;29(6):928-935. doi: 10.1080/14397595.2018.1537556.

19. Karateev AE, Polishchuk EY, Filatova ES, et al. Olokizumab effect on chronic pain in rheumatoid arthritis: Results of the PROLOGUE observational study. *Int J Rheum Dis*. 2024 Oct;27(10):e15320. doi: 10.1111/1756-185X.15320.

PMID: 39441547.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.12.2025/27.01.2026/30.01.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Р-Фарм». Алексеев Е.Н. является сотрудником компании «Р-Фарм»; остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, который мог бы повлиять на представленные результаты.

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.

R-Pharm provided financial support for article publishing. E.N. Alekseev is an employee of R-Pharm; the other authors declare no conflicts of interest that could have influenced the reported results.

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.

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Аитова Э.М. <https://orcid.org/0000-0003-0885-0221>

Алексеев Е.Н. <https://orcid.org/0009-0003-4252-5008>

Банникова И.Г. <https://orcid.org/0009-0002-3753-3460>

Богданова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3330-2761>

Гордеева Д.С. <https://orcid.org/0009-0000-5798-8775>

Долишная Е.О. <https://orcid.org/0009-0001-1489-2260>

Дорошевская А.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-0549-0776>

Ершова О.Б. <https://orcid.org/0009-0003-2059-5638>

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

Зяблова Н.Н. <https://orcid.org/0009-0008-8865-2754>

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

Князева Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-7240-574X>

Крюкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7468-3540>

Маснева Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-2811-2130>

Мясоутова Л.И. <https://orcid.org/0009-0005-7859-3592>

Обухова И.В. <https://orcid.org/0009-0004-0536-0635>

Одношвикина О.Н. <https://orcid.org/0009-0003-6019-1005>

Паранук А.Б. <https://orcid.org/0009-0000-7582-6577>

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

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

Повзун А.С. <https://orcid.org/0000-0002-9971-3507>

Рыбин А.В. <https://orcid.org/0009-0001-0968-2269>

Сальникова Т.С. <https://orcid.org/0000-0001-5206-5357>

Фетисова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5143-0700>

Шпилевая Н.И. <https://orcid.org/0009-0002-8108-9889>

Яковлева А.А. <https://orcid.org/0009-0006-9105-2069>

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

Правильно ли мы лечим ревматоидный артрит у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями? На перекрестке знаний и возможностей

Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г.

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

У больных ревматоидным артритом (РА) при наличии факторов риска вероятность возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как и риск смерти от них, повышены по сравнению с общей популяцией.

Цель исследования — сравнительное изучение особенностей фармакотерапии РА у пациентов с наличием и отсутствием ССЗ.

Материал и методы. В анализ включено 1074 больных РА, которые были разделены на три группы. В группу А вошли пациенты с наличием ССЗ ($n=551$, 48,7%), в группу В — без ССЗ ($n=523$, 51,3%), в группу С — больные из группы В, сопоставимые по возрасту и длительности РА с пациентами из группы А ($n=241$, 22,4%). На основании медицинской документации была сформирована «лекарственная карта» пациента, оценено наличие неблагоприятных реакций и сопутствующих заболеваний. Для определения профиля и тяжести сопутствующей патологии использован индекс CIRS.

Результаты и обсуждение. Больные группы А по сравнению с пациентами группы В были старше ($57,8 \pm 11,2$ года; $p < 0,0001$), среди них было больше мужчин (отношение шансов, ОШ 1,7; 95% доверительный интервал, ДИ 1,2–2,4; $p=0,001$) и у них зарегистрирована большая длительность РА (медиана 11 [5; 19] лет; $p=0,0003$). Индекс мультиморбидности CIRS в группе А оказался выше, чем в группе С ($p < 0,0001$), а индекс тяжести был сопоставимым. Структура и длительность предшествующей базисной терапии в группах не различались, в группе А на момент анализа больные значимо чаще не получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) по сравнению с пациентами группы В (ОШ 1,4; 95% ДИ 1–1,8; $p=0,04$), но в группах А и С значимых различий по этому показателю не выявлено ($p > 0,05$). Частота и длительность использования глюкокортикоидов (ГК) в группах А и С также значимо не различались. Между группами не было различий по частоте применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных сБПВП, но у пациентов с ССЗ начало такой терапии приходилось на более старший возраст, чем в группах В ($p < 0,0001$) и С ($p=0,002$). Длительность использования ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ6) в группе А была меньше, чем в группах В ($p=0,0007$) и С ($p=0,004$). Неэффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α в анамнезе в группе А встречалась реже, чем в группе С (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,1–0,8; $p=0,005$).

Заключение. Терапия основными группами противоревматических препаратов проводилась преимущественно в соответствии с существующими рекомендациями. Выявлены и нежелательные тенденции: частое использование лефлуномида, позднее начало терапии ГИБП и неоправданно меньшая продолжительность применения иИЛ6 у пациентов с ССЗ. Достоверных данных об ассоциации приема ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов с ССЗ в нашем исследовании не получено.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; противоревматические препараты.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для цитирования: Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ. Правильно ли мы лечим ревматоидный артрит у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями? На перекрестке знаний и возможностей. Современная ревматология. 2026;20(1):54–62. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-54-62>

Are we treating rheumatoid arthritis correctly in patients with cardiovascular diseases?

At the crossroads of knowledge and opportunities

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Galushko E.A., Zotkin E.G.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The likelihood of occurrence and progression of cardiovascular diseases (CVD) and the risk of death from them is increased in patients with rheumatoid arthritis (RA) in the presence of risk factors compared with the general population.

Objective: comparative study of the characteristics of RA pharmacotherapy in patients with and without CVD.

Material and methods. The analysis included 1074 RA patients who were divided into three groups. Group A included patients with CVD ($n=551$, 48.7%), Group B included those without CVD ($n=523$, 51.3%), and Group C included patients from Group B comparable in age and RA duration to patients from Group A ($n=241$, 22.4%). Based on medical records, a patient “medication chart” was compiled; the presence of adverse reactions and concomitant diseases was assessed. The CIRS index was used to determine the profile and severity of comorbid conditions.

Results and discussion. Patients in Group A compared with those in Group B were older (57.8 ± 11.2 years; $p < 0.0001$), included more men (odds ratio, OR 1.7; 95% confidence interval, CI 1.2–2.4; $p=0.001$), and had a longer RA duration (median 11 [5; 19] years; $p=0.0003$). The CIRS

multimorbidity index in Group A was higher than in Group C ($p < 0.0001$), while the severity index was comparable. The structure and duration of prior foundational therapy did not differ between the groups; at the time of analysis, patients in Group A significantly more often did not receive conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) compared with patients in Group B (OR 1.4; 95% CI 1–1.8; $p = 0.04$), but no significant differences were found between Groups A and C for this parameter ($p > 0.05$). The frequency and duration of glucocorticoid (GC) use in Groups A and C also did not differ significantly. There were no differences between the groups in the frequency of use of biologic DMARDs (bDMARDs) and targeted csDMARDs; however, in patients with CVD, initiation of such therapy occurred at an older age than in Groups B ($p < 0.0001$) and C ($p = 0.002$). The duration of interleukin-6 inhibitor (IL-6i) use in Group A was shorter than in Groups B ($p = 0.0007$) and C ($p = 0.004$). A history of tumor necrosis factor α inhibitor inefficacy in Group A was less common than in Group C (OR 0.3; 95% CI 0.1–0.8; $p = 0.005$).

Conclusion. Therapy with the main groups of antirheumatic drugs was carried out predominantly in accordance with existing recommendations. Undesirable trends were also identified: frequent use of leflunomide, later initiation of bDMARD therapy, and an unjustifiably shorter duration of IL-6i use in patients with CVD. No reliable data on the association of GC and nonsteroidal anti-inflammatory drugs with CVD were obtained in our study.

Keywords: rheumatoid arthritis; atherosclerosis; cardiovascular diseases; antirheumatic drugs.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For citation: Gordeev AV, Matyanova EV, Galushko EA, Zotkin EG. Are we treating rheumatoid arthritis correctly in patients with cardiovascular diseases? At the crossroads of knowledge and opportunities. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-54-62>

Риск возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ревматоидным артритом (РА) на 50% выше, чем в общей популяции, вследствие влияния и синергизма традиционных факторов риска (ТФР) и факторов риска, связанных с РА. Ряд эпидемиологических исследований продемонстрировал, что только ТФР ССЗ нельзя полностью объяснить общий сердечно-сосудистый риск (ССР) у пациентов с РА [1–3]. Метаанализ показал, что относительный риск инфаркта миокарда был повышен у пациентов с РА даже после поправки на все сердечно-сосудистые ТФР, что предполагает участие дополнительных и весьма весомых факторов [3]. Очевидно, что в первую очередь речь идет не только о ревматоидном воспалении, но и о проблемах, связанных с его фармакологической коррекцией [4] и наличием иной, не сердечно-сосудистой, сопутствующей РА патологии [5, 6]. Терапия при РА характеризуется различными про- и антиатерогенными эффектами. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК) и некоторых синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) может способствовать неблагоприятным сосудистым исходам и оказывать парадоксальное влияние на ТФР при ССЗ, таким образом, действуя разнонаправленно с точки зрения управления ССР [7–13]. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные сБПВП (тсБПВП), самые сильные на сегодняшний день противовоспалительные средства, казалось бы, должны снизить нагрузку воспаления на сердечно-сосудистую систему (ССС), но и они могут оказывать прямо противоположное действие как на ТФР при ССЗ, так и на ССС [8, 14–17]. В какой степени различные классы ГИБП/тсБПВП влияют на ССС, нарушая баланс между повреждением и восстановлением, окончательно неясно [3, 18].

Цель исследования — сравнительное изучение особенностей фармакотерапии РА у пациентов с наличием и отсутствием различных ССЗ.

Материал и методы. В анализ включено 1074 больных (всего 1485 случаев госпитализации) с достоверным активным РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR (American

College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), у которых по решению клинико-экспертной комиссии было одобрено назначение/возобновление/смена ГИБП и/или тсБПВП ввиду неэффективности предшествующей терапии РА. На основании предоставленной больными медицинской документации была сформирована «лекарственная карта» всех этапов фармакотерапии РА, а также регистрировались неблагоприятные реакции (НР) на лекарственные препараты и сопутствующие заболевания. Вариант трудного для лечения (difficult-to-treat, D2T) РА выделяли согласно критериям EULAR [19]. Для оценки профиля и тяжести сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [5, 20].

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

В исследование включено 1074 больных РА, которые были разделены на три группы. В группу А вошел 551 (48,7%) больной РА, нуждавшийся в коррекции терапии и имевший диагностированное ССЗ (рис. 1). У 277 (50,3%) больных группы А выявлено 1, а у 49,7% — сочетание ≥ 2 ССЗ.

Группу В (контрольная группа) составили 523 (51,3%) больных РА без ССЗ, зарегистрированных ранее и/или на момент включения в исследование. При анализе полученных данных возникла необходимость в коррекции качественного состава группы контроля для сопоставимости сравниваемых групп по возрасту и длительности РА. С этой целью из числа больных группы В была сформирована группа С ($n = 241$, 22,4%).

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера. Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), а при распределении признака, отличном

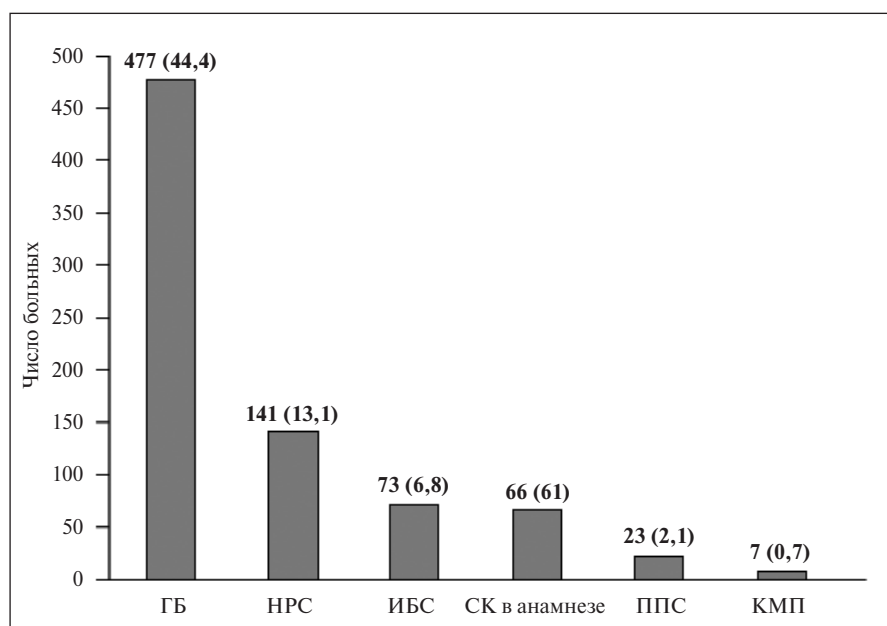


Рис. 1. Структура и частота различных ССЗ у больных активным РА. ГБ – гипертоническая болезнь; НРС – нарушения ритма сердца и проводимости; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СК – сосудистые катастрофы; ППС – приобретенный порок сердца (атеросклероз/кальциноз); КМП – кардиомиопатия. В скобках – процент больных, который рассчитан от общего числа пациентов (n=1074)

Fig. 1. Structure and frequency of different CVD in patients with active RA. ГБ – arterial hypertension; НРС – cardiac rhythm and conduction abnormalities; ИБС – coronary heart disease; СК – vascular catastrophes; ППС – acquired heart disease (atherosclerosis/calcification); КМП – cardiomyopathy. The numbers in parentheses indicate the percentage of patients calculated from the total number of patients (n=1074)

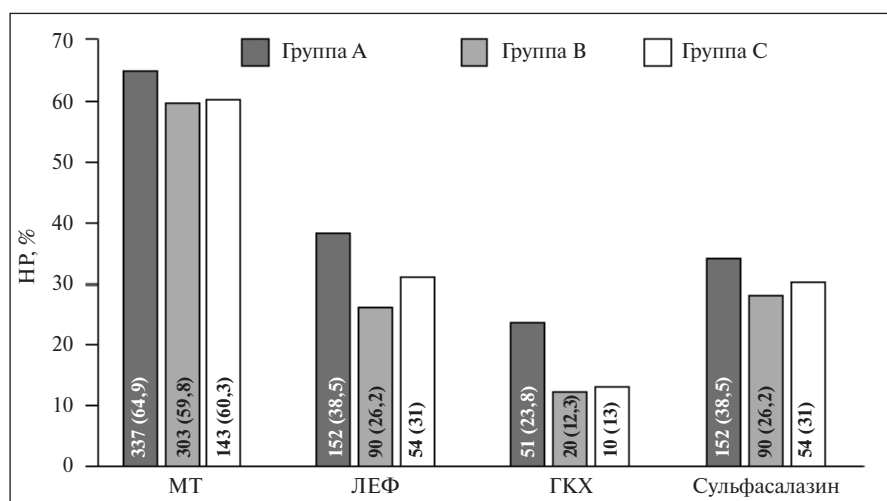


Рис. 2. Частота развития НР в анамнезе при использовании разных сБПВП в исследуемых группах. Здесь и на рис. 4, 5: в скобках – процент больных, который рассчитан от числа пациентов, ранее принимавших данный препарат. ЛЕФ – лефлуномид; ГКХ – гидроксихлорохин

Fig. 2. Frequency of adverse reactions during the use of different csDMARDs in the study groups. Here and in Figs. 4 and 5: the numbers in parentheses indicate the percentage of patients calculated from the number of patients who had previously received the given drug. ЛЕФ – leflunomide; ГКХ – hydroxychloroquine

от нормального, в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с распределением, отличным от нормального, применялся тест Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Основные характеристики больных РА в исследуемых группах (n=1074) и результаты их сравнения представлены в табл. 1.

Изучение особенностей использования различных компонентов фармакотерапии РА в группах показало, что на момент анализа пациенты с ССЗ принимали НПВП разных классов значимо реже, чем пациенты без ССЗ (группа А по сравнению с группой В: ОШ – 0,7 (95% ДИ 0,6–1; $p=0,02$). Однако между группами А и С по данному показателю существенных различий не отмечено ($p > 0,05$). Значимой разницы по частоте приема селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы 2 для всех групп не выявлено (при сравнении групп А и В и групп А и С: $p > 0,05$).

Количество применявшихся ранее сБПВП у пациентов группы А было больше (в среднем $2,7 \pm 1,1$), чем у пациентов без ССЗ, при этом статистически значимые различия наблюдались только при сравнении с группой В (в среднем $2,6 \pm 1,0$; $p=0,03$), которая характеризовалась большей длительностью РА. На момент анализа частота приема разных сБПВП в группах была сопоставима, хотя больные РА с ССЗ значимо чаще не получали сБПВП: в группе А было 130 (23,6%) таких пациентов, в группе В – 96 (18,4%), в группе С – 44 (18,4%); при сравнении групп А и В: ОШ – 1,4 (95% ДИ – 1,0–1,8; $p=0,04$), при сравнении групп А и С: $p > 0,05$.

При сопоставимых частоте приема, медиане длительности применения и средней частоте развития НР на метотрексате – МТ (рис. 2) у больных группы А выраженная диспепсия отмечалась значимо реже (ОШ 0,8; 95% ДИ 0,6–1; $p=0,04$), а инфекционные заболевания – значимо чаще (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,2–3,7; $p=0,006$), чем у пациентов группы В. Однако при сравнении групп А и С, сопоставимых по возрасту и длительности РА, значимых различий по этим показателям не обнаружено ($p > 0,05$).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Основные характеристики больных РА в исследуемых группах (n=1074)
Table 1. Main characteristics of RA patients in the study groups (n=1074)

Показатель	Группа А (n=551)	Группа В (n=523)	Группа С (n=241)	РА-В	РА-С
Возраст, годы, М±SD	57,8±11,2	43,8±13,9	56,5±7,1	<0,0001	Нд
Мужчины/женщины, n (%)	118/433 (21,4/78,6)	72/451 (13,8/86,2)	36/205 (14,9/85,1)	0,001	0,03
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [5; 19]	9 [5; 16]	11 [7; 18]	0,0003	Нд
Позитивность по РФ, n (%)	468 (84,9)	374 (71,5)	208 (86,3)	<0,0001	Нд
Позитивность по АЦЦП, n (%)	437 (79,3)	364 (69,6)	204 (84,6)	0,0003	Нд
DAS28-СРБ, М±SD	5±1	4,9±1,1	5,1±1	Нд	Нд
Рентгенологическая стадия РА, n (%):					
I	10 (1,8)	30 (5,7)	2 (0,8)	0,0007	Нд
II	274 (51,5)	231 (44,2)	93 (38,6)	Нд	p=0,004
III	142 (25,8)	140 (26,7)	69 (28,6)	Нд	Нд
IV	124 (22,5)	121 (23,1)	76 (31,5)	Нд	Нд
Внесуставные проявления РА, n (%):					
всего	322 (58,1)	230 (44)	139 (57,7)	<0,0001	Нд
синдром Шегрена	71 (12,9)	72 (13,8)	41 (17)	Нд	0,007
ревматоидные узелки	173 (31,4)	91 (17,4)	60 (24,9)	<0,0001	Нд
ИПЛ	61 (11,1)	24 (4,6)	20 (8,3)	<0,0001	Нд
D2T РА, n (%)	43 (7,8)	45 (8,6)	19 (7,9)	Нд	Нд
СД 2-го типа, n (%)	52 (9,4)	12 (2,3)	9 (3,7)	<0,0001	0,006
ИМТ, М±SD	27,9±7,8	23,7±4,3	24,8±4,1	<0,0001	<0,0001
Курение, n (%)	67 (12,2)	49 (9,4)	22 (9,1)	Нд	Нд
Сумма баллов CIRS, М±SD	10,9±3,5	6,3±2,2	7,1±2,3	<0,0001	<0,0001
Индекс тяжести CIRS, М±SD	1,8±0,3	2±0,5	1,9±0,4	<0,0001	Нд
Индекс мультиморбидности CIRS, М±SD	2,9±1,2	1,4±0,7	1,6±0,7	<0,0001	<0,0001

Примечание. Нд – различия недостоверны; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 – индекс активности болезни с учетом уровня СРБ; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела.

Частота и длительность приема ЛЕФ, по данным анамнеза, в группах также были сопоставимы. У больных с ССЗ при использовании ЛЕФ НР отмечались чаще, чем у пациентов без ССЗ; при сравнении групп А и В: ОШ – 1,8; (95% ДИ 1,3–2,4; p=0,0004) при сравнении групп А и С: p>0,05 (см. рис. 2). В первую очередь это касалось повышения артериального давления (АД) на фоне приема этого препарата: в группе А эта НР зарегистрирована у 30 (7,6%) больных, в группе В – у 7 (2%), в группе С – у 6 (3,4%); при сравнении групп А и В: ОШ – 3,9 (95% ДИ 1,7–9,1; p=0,0006), при сравнении групп А и С: ОШ – 2,3 (95% ДИ 0,9–5,6; p=0,04).

ГКХ в группе А назначался чаще, чем в группе В: у 214 (38,8%) пациентов против 163 (31,2%; ОШ – 1,4; 95% ДИ 1,1–1,8; p=0,008), но группы А и С по частоте применения ГКХ значимо не различались (p>0,05). Средняя длительность приема препарата во всех группах была сопоставимой. Суммарная частота НР на ГКХ в группе А была выше, чем в группах В и С; при сравнении групп А и В: ОШ – 2,2; (95% ДИ 1,3–3,9; p=0,004) групп А и С: ОШ – 2,1 (95% ДИ 1–4,4; p=0,04).

Частота и длительность приема сульфасалазина, а также его переносимость во всех группах были сопоставимы (см. рис. 2).

ГК применялись чаще в группе А, чем в группе В: у 452 (82%) пациентов против 402 (76,9%), в группе С их использовали 196 (81,3%) больных; при сравнении групп А и В: ОШ – 1,4 (95% ДИ 1–1,9; p=0,04), при сравнении групп А и С: p>0,05. При этом в группе А отмечена большая суммарной длительность терапии ГК: медиана – 39 [12,5; 96] мес по сравнению с таковой в группах В – 28 [9; 76] мес и С – 32 [10,5; 93] мес; при сравнении групп А и В: p=0,02; при сравнении групп А и С: p>0,05. Однако при сравнении с группой С значимых различий не наблюдалось. Выявлена слабая прямая корреляция длительности РА и суммарной длительности терапии ГК (Rs=0,43, p<0,0001). Частота использования, непрерывная длительность приема, а также средняя суточная доза ГК во всех группах, независимо от наличия или отсутствия ССЗ, были сопоставимы.

Медиана времени от дебюта РА до назначения первого ГИБП/тСБВП у пациентов составляла 7–8 лет. Этот период статистически значимо различался только в группах А и В

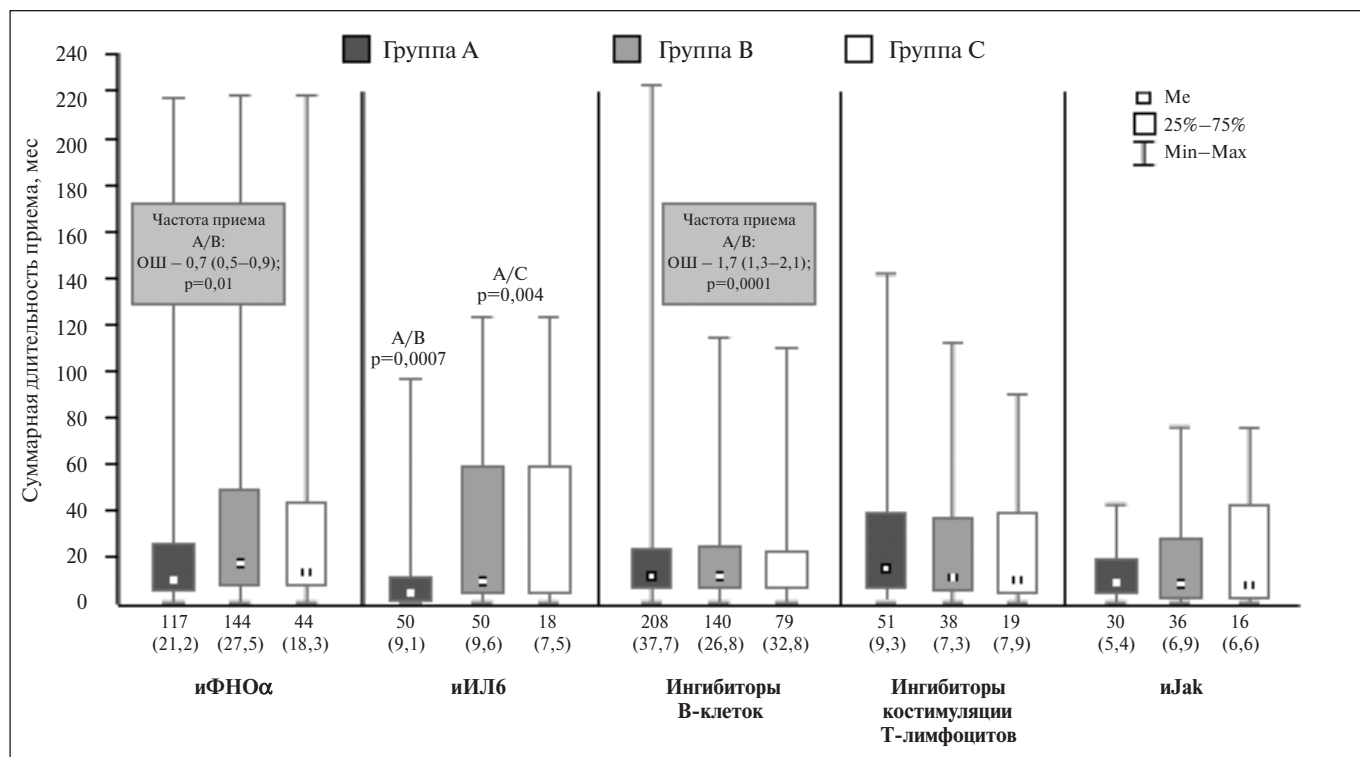


Рис. 3. Длительность и частота предшествующего приема ГИБП/тсБПВП. В скобках — процент больных. Здесь и на рис. 4: иФНОα — ингибиторы фактора некроза опухоли α; иJak — ингибиторы Янус-киназы

Fig. 3. Duration and frequency of prior use of bDMARDs/tsDMARDs. The numbers in parentheses indicate the percentage of patients. Here and in Fig. 4: иФНОα — tumor necrosis factor α inhibitors; иJAK — Janus kinase inhibitors

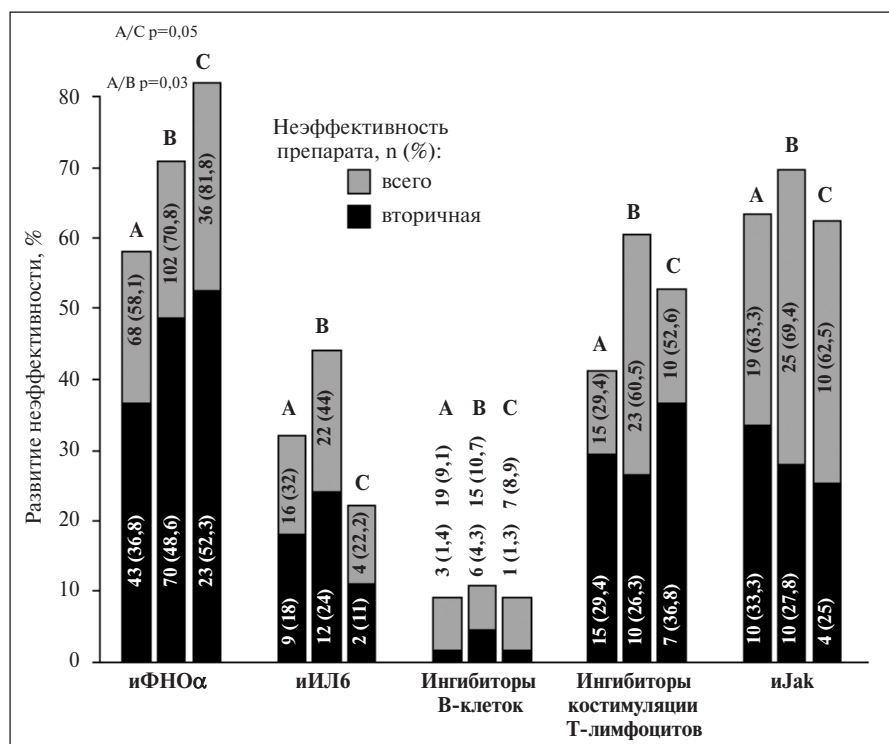


Рис. 4. Частота развития неэффективности разных классов ГИБП/тсБПВП в анамнезе

Fig. 4. Frequency of prior ineffectiveness of different classes of bDMARDs/tsDMARDs

($p=0,005$). Наличие ССЗ у больных РА, сопоставимых по возрасту (группы А и С), не приводило к более раннему назначению им ГИБП/тсБПВП. Наоборот, терапия этими препаратами при наличии ССЗ начиналась в более старшем возрасте (средний возраст начала терапии ГИБП в группе А — $55,3 \pm 11,7$ года, в группе В — $42,3 \pm 14,7$ года, в группе С — 54 ± 8 лет; при сравнении групп А и В по этому показателю $p < 0,0001$; при сравнении групп А/С $p=0,002$). Длительность предшествующей терапии препаратами этих классов и количество разных ГИБП/тсБПВП в группах были сопоставимы.

Результаты анализа предшествующей терапии ГИБП/тсБПВП в исследуемых группах представлены на рис. 3–5.

Сравнительно небольшое число наблюдений предшествующего применения ингибитора костимуляции Т-лимфоцитов и иJak может быть причиной отсутствия статистически значимых различий в частоте развития НР на эти препараты.

Обсуждение. Результаты настоящей работы показали, что в исследуемой

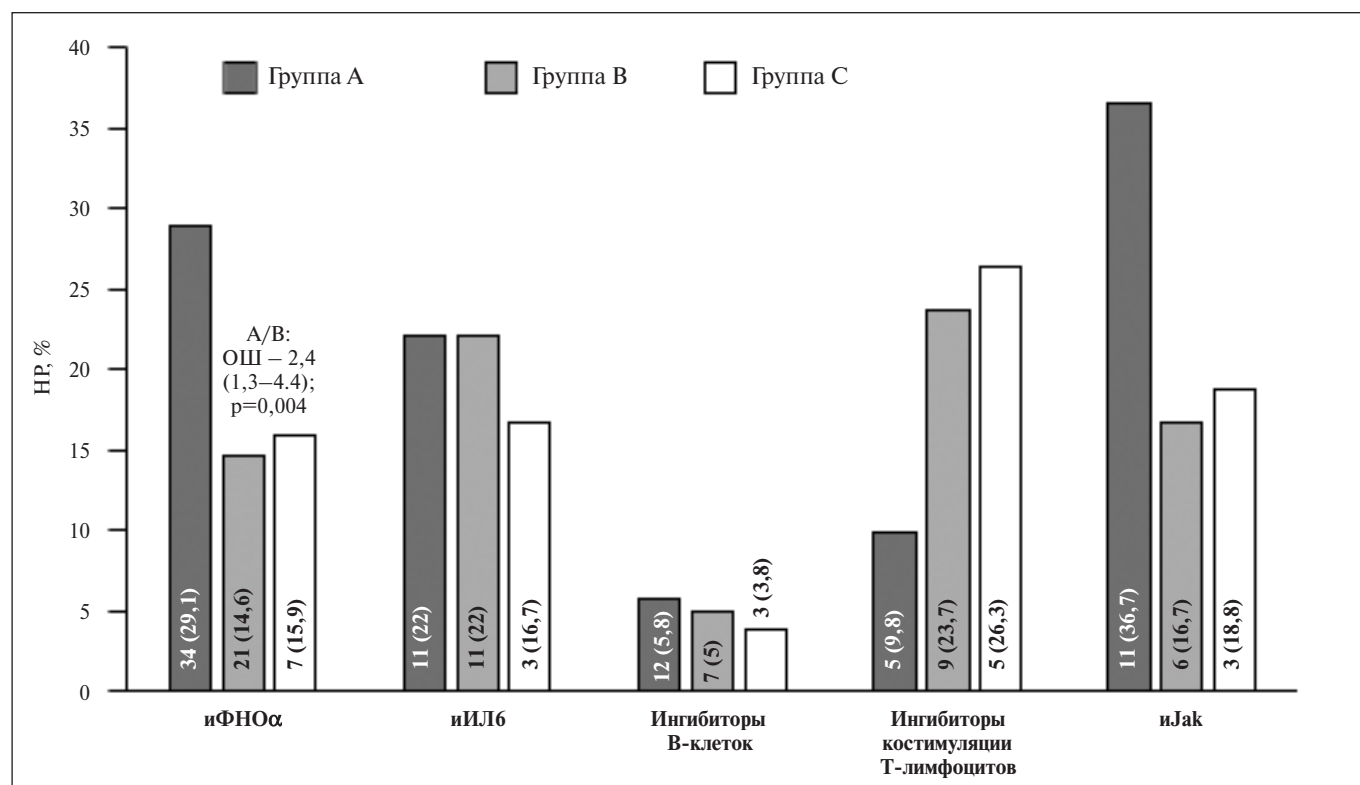


Рис. 5. Частота развития НР в анамнезе на разные классы ГИБП/тсБПВП
Fig. 5. Frequency of a history of adverse reactions to different classes of bDMARDs/tsDMARDs

когорте практически каждый второй больной (48,7%) в качестве сопутствующей патологии имел те или иные ССЗ, наличие которых ассоциировалось с более старшим возрастом и другими ТФР ССЗ, такими как СД 2-го типа и повышение ИМТ. Это согласуется с данными других авторов [21, 22]. Нами были проанализированы все группы и классы лекарственных препаратов, использованные в фармакотерапии РА у пациентов, включенных в данное исследование: НПВП, ГК, сБПВП, ГИБП и тсБПВП. Влияние различных компонентов фармакотерапии РА на механизмы развития ССЗ суммировано в табл. 2 [18].

Считается, что использование НПВП сопряжено с повышенным риском развития ССЗ [14, 23]. Частота приема НПВП у больных РА с диагностированными ССЗ на момент исследования была ниже, чем у пациентов группы В ($p=0,02$), что указывает на информированность и настороженность ревматологов в отношении необходимости более взвешенного использования НПВП у таких пациентов.

При сопоставлении числа применяемых сБПВП в группах на первый план выходила ассоциация с длительностью РА, а не с наличием или отсутствием ССЗ. При этом значимых различий в качественной структуре базисной терапии РА между группами не выявлено. Однако настораживает в первую очередь использование ЛЕФ у больных РА с ССЗ. Зафиксирована более высокая частота повышения АД при лечении ЛЕФ у больных с уже имеющимися ССЗ, включая АГ (!), в результате чего отмечено значимо большее число случаев НР при приеме этого препарата именно в группе А по сравнению с группами В и С ($p<0,05$). Терапию ЛЕФ у больных РА с ССЗ необходимо проводить с крайней осторожностью, а лучше не использовать его вовсе, поскольку этот

препарат может индуцировать развитие лекарственной гипертонии (2–4% случаев), ингибировать механизмы восстановления сосудов за счет модуляции продукции факторов роста, увеличивать ИМТ и уровень гликемии [18].

В то же время назначение сульфасалазина больным РА с ССЗ (группа А), безусловно, оправдано, поскольку препарат не только эффективно подавляет воспаление, но и оказывает защитное действие на ССС [7, 8, 18, 24, 25].

Нами не выявлено значимых различий в частоте применения МТ и развития НР на этот препарат у больных РА как с наличием, так и с отсутствием ССЗ. Несмотря на убедительные теоретические обоснования, в крупном популяционном исследовании, проходившем в условиях реальной клинической практики, МТ напрямую не снижал частоту развития сердечно-сосудистых событий [10]. Однако имеются доказательства и обратного [26].

Считается, что ГКХ отдельно или в сочетании с другими сБПВП и/или ГИБП/тсБПВП полезен для снижения риска ССЗ у пациентов с РА [18]. В целом мы считаем использование ГКХ у больных активным РА с наличием ССЗ безусловно оправданным (даже без большой надежды на его противовоспалительный потенциал) и безопасным. Аналогичной точки зрения придерживаются и другие отечественные ревматологи, если судить по частоте назначения и продолжительности использования ГКХ у больных РА в группах А и В. Подобную тактику можно обосновать результатами ретроспективного исследования 1266 пациентов с РА, у которых при приеме ГКХ риск возникновения ССЗ был снижен на 72% [27].

ГК быстро и эффективно подавляют системное и локальное воспаление, связанное с РА, но их использование

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Влияние различных компонентов фармакотерапии РА на атеросклероз и ССЗ
Table 2. Impact of different components of RA pharmacotherapy on atherosclerosis and CVD

Препарат	Глюкоза	Липиды	АД	Тромбоз	Воспаление	ССЗ
НПВП	0	0	-	-	+	-
ГК	-	-	-	-	+	-
ГКХ	+	+	-	+	+	+
Сульфасалазин	0	0	0	+	+	+/?
МТ	+	0	0	0	+	+
ЛЕФ	0	0	-	0	+	0
иФНО α	+	+	0	0	+	+/?
иИЛ6	0	-/?	0	0	+	0
Ингибиторы CD20+	0	+	?	0	+	0
Ингибиторы костимуляции Т-лимфоцитов	+	0	0	0	+	0
иJak	0	-/?	0	-	+	-/?
Статины	0	+	0	0	+	+

Примечание. (+) — позитивное, (-) — негативное влияние, 0 — отсутствие влияния, ? — спорные данные.

все еще является предметом дискуссий [6] из-за различных сопутствующих НР со стороны ССС [13, 18]. Учитывая, что нами выявлена прямая корреляция суммарной длительности терапии ГК в анамнезе с длительностью РА ($R_s=0,43$, $p<0,0001$) при отсутствии связи с возрастом, создается впечатление, что в наблюдаемой группе пациентов возраст внес больший вклад в развитие ССЗ, чем предшествующий прием ГК и собственно длительность РА.

Важно, что у больных РА с ССЗ инициация терапии ГИБП/тсБПВП происходила в более позднем возрасте (!), чем у больных РА без ССЗ, даже после коррекции на возрастные различия в группах (при сравнении групп А и С $p=0,002$).

В нашем исследовании у больных РА с ССЗ иФНО α применялись значимо реже, чем у пациентов группы В ($p<0,0001$), но без значимых различий после коррекции по возрасту ($p>0,05$). Интересно, что развитие неэффективности иФНО α по всем причинам в анамнезе у пациентов с ССЗ наблюдалось реже, чем у больных без ССЗ того же возраста (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,1–0,8; $p=0,005$). Интерпретация выявленного феномена, по нашему мнению, важна и требует дальнейших исследований.

Теоретически иИЛ6 должны снижать риск ССЗ, но представленные в литературе данные неоднозначны [18]. В нашем исследовании у больных РА при сопоставимой частоте предшествующего назначения иИЛ6 суммарная длительность их использования при наличии ССЗ была значимо меньшей, чем при отсутствии ССЗ (при сравнении групп А и В $p=0,007$; групп А и С $p=0,004$). Возможно, это может свидетельствовать

либо о клинически явной роли иИЛ6 в предотвращении развития ССЗ у больных РА, либо о неоправданно частом отказе отечественных ревматологов от длительного назначения этих препаратов при уже диагностированных ССЗ. Дизайн данного исследования, к сожалению, не позволяет дать однозначный ответ на этот вопрос.

Частота неэффективности и развития НР при использовании ритуксимаба во всех группах была сопоставимой. На наш взгляд, это важно, поскольку у пациентов, ответивших на лечение этим препаратом, также отмечено улучшение липидного профиля, снижение артериальной жесткости и толщины интима-медиа сонной артерии, тогда как у больных, не ответивших на лечение, не выявлено значительных изменений упомянутых показателей [28].

Заключение. В российской когорте больных РА терапия проводилась преимущественно в соответствии с международными и национальными рекомендациями. Однако наблюдались и нежелательные, на наш взгляд, тенденции: неоправданно частое использование ЛЕФ при диагностированных ССЗ (в том числе при наличии гипертонической болезни), более поздняя инициация терапии ГИБП/тсБПВП и необоснованно меньшая продолжительность применения иИЛ6.

Достоверных данных о безусловной ассоциации приема ГК с развитием/наличием ССЗ у больных РА не получено. Однако дизайн исследования не позволяет сделать вывод о ее отсутствии. Меньшая частота неэффективности иФНО α у больных РА с ССЗ может быть случайной и требует дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, et al. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1396–1404. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210275.
- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524–9. doi: 10.1136/

- annrheumdis-2011-200726.
4. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226.
 5. 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. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-16. (In Russ.). doi: 10/14412/1996-7012-2019-3-10-16.
 6. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? Современная ревматология. 2023;17(2):16-22.
 - Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):16-22. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22.
 7. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
 8. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
 9. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
 10. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):752-762. doi: 10.1056/NEJMoA1809798.
 11. MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J*. 2017 Jun 14;38(23):1843-1850. doi: 10.1093/eurheartj/ehw387.
 12. Ghosh R, Alajbegovic A, Gomes AV. NSAIDs and Cardiovascular Diseases: Role of Reactive Oxygen Species. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:536962. doi: 10.1155/2015/536962.
 13. Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Галушко ЕА. Длительный прием глюкокортикоидов большими активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». Терапевтический архив. 2023;95(5):380-385.
 - Gordeev AV, Mat'yanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: a therapeutic "freeze frame". *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):380-385. (In Russ.).
 14. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
 15. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):670-5. doi: 10.1136/ard.2006.062497.
 16. Sharif K, Wataad A, Bragazzi NL, et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Jun;42(3):356-362. doi: 10.1111/jcpt.12522.
 17. Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1048-1054. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214846.
 18. Atzeni F, Rodriguez-Carrio J, Popa CD, et al. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 May;17(5):270-290. doi: 10.1038/s41584-021-00593-3.
 19. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
 20. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237-48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.
 21. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-128.
 - Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(2):122-128. (In Russ.).
 22. Трухан ДИ, Иванова ДС, Белус КД. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. Consilium Medicum. 2020;22(1):19-25.
 - Trukhan DI, Ivanova DS, Belus KD. Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19-25. (In Russ.).
 23. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80. doi: 10.1056/NEJMoA050405.
 24. Combe B, Landewe R, Daïen CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):948-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602.
 25. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;88(5):4-12.
 - Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(5):4-12.
 26. Johnson TM, Sayles HR, Baker JF, et al. Investigating changes in disease activity as a mediator of cardiovascular risk reduction with methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Nov;80(11):1385-1392. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220125.
 27. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated with Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 4;5(1):e002867. doi: 10.1161/JAHA.115.002867.
 28. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, et al. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci*. 2016 Feb;31(2):202-7. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.202.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.07.2025/25.09.2025/03.10.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме № 125020301268-4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the state assignment on topic № 125020301268-4.

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

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Матьянова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

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

Результаты молекулярно-генетического тестирования у 115 пациентов с предполагаемым моногенным аутовоспалительным заболеванием

Бекетова М.Ф.¹, Салугина С.О.¹, Федоров Е.С.¹, Торгашина А.В.¹, Захарова Е.Ю.²,
Милованова Н.В.², Шмарин В.В.², Ли́ла А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В последнее десятилетие возрос интерес к аутовоспалительным заболеваниям (АВЗ), связанным с мутацией в определенном гене, при этом продолжается уточнение патогенетического значения выявляемых генетических вариантов.

Цель исследования — изучить частоту и спектр генетических вариантов при молекулярно-генетическом тестировании (МГТ) и клинические особенности у пациентов с предполагаемым моногенным АВЗ (мАВЗ).

Материал и методы. У 115 пациентов с предполагаемым мАВЗ (медиана возраста — 10 [5; 14] лет, соотношение лиц мужского и женского пола — 1:1,1) выполнено МГТ таргетных генов методом массового параллельного секвенирования (у 89% — на панели из 65 генов).

Результаты и обсуждение. Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 44 (38%) пациента с выявленными генетическими вариантами, во 2-ю — 71 пациент с генетически негативными результатами МГТ. Определено 36 моногенных вариантов (11 — в гене MEFV, 5 — в NOD2, 4 — в NLRP3, 3 — в TNFRSF1A, по 2 — в MVK, RAG1, NLRP1, ADA2, по 1 — в IFIH1, NLRP12, UNC13D, RIPK1, IL36RN), а также 8 дигенных/олигогенных сочетаний (2 — в MEFV/TNFRSF1A, по 1 — в MEFV/MVK/TNFAIP3, MEFV/NOD2/PSTPIP1, NOD2/MEFV, IL36RN/STX11, MEFV/NLRP12, SH2D1A/TNFAIP3).

В обеих группах наиболее часто встречались лихорадка (в 89 и 88% случаев), поражение кожи (в 59 и 47%), артралгии (в 61 и 45%), артрит (в 36 и 25%), желудочно-кишечные симптомы (в 34 и 37%), лимфаденопатия (в 28 и 35%), гиперпродукция аутоантител выявлена в 15 и 27% наблюдений соответственно, различия между группами по этим параметрам были статистически незначимыми. Боль в грудной клетке в 1-й группе отмечалась значимо чаще, чем во 2-й (в 14 и 1% случаев соответственно; $p=0,008$).

Заключение. МГТ позволило выявить мутации у 38% пациентов с подозрением на мАВЗ. Наиболее часто присутствовали генетические варианты из группы основных мАВЗ (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS/MKD). При сравнении клинико-лабораторных данных в группах с положительным и негативным результатами МГТ существенные различия отсутствовали. Пациенты с негативным результатом МГТ и соответствием критериям АВЗ нуждаются в расширенном обследовании с проведением полноэкзомного/геномного секвенирования.

Ключевые слова: моногенные аутовоспалительные заболевания; недифференцированные аутовоспалительные заболевания; молекулярно-генетическое тестирование.

Контакты: Мария Федоровна Бекетова; beketova_maria@rambler.ru

Для цитирования: Бекетова МФ, Салугина СО, Федоров ЕС, Торгашина АВ, Захарова ЕЮ, Милованова НВ, Шмарин ВВ, Ли́ла АМ. Результаты молекулярно-генетического тестирования у 115 пациентов с предполагаемым моногенным аутовоспалительным заболеванием. Современная ревматология. 2026;20(1):63–70. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-63-70>

Results of molecular genetic testing in 115 patients with suspected monogenic autoinflammatory disease

Beketova M.F.¹, Salugina S.O.¹, Fedorov E.S.¹, Torgashina A.V.¹, Zakharova E.Yu.²,
Milovanova N.V.², Shmarin V.V.², Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Research Centre for Medical Genetics, Moscow;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Moskvorechye Street, Moscow 115478, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

In the last decade, an interest has increased in autoinflammatory diseases (AIDs) associated with a mutation in a specific gene, while the pathogenetic significance of the identified genetic variants continues to be clarified.

Objective: to study the frequency and spectrum of genetic variants identified by molecular genetic testing (MGT) and the clinical features in patients with suspected monogenic AIDs (mAIDs).

Material and methods. MGT of target genes was performed in 115 patients with suspected mAIDs (median age 10 [5; 14] years; male-to-female ratio 1:1.1) using massively parallel sequencing (in 89% of cases, a 65-gene panel was used).

Results and discussion. The patients were divided into two groups. Group 1 included 44 (38%) patients with identified genetic variants, and Group 2 included 71 patients with genetically negative MGT results. Thirty-six monogenic variants were identified (11 in the *MEFV* gene, 5 in *NOD2*, 4 in *NLRP3*, 3 in *TNFRSF1A*, 2 each in *MVK*, *RAG1*, *NLRP1*, *ADA2*, and 1 each in *IFIH1*, *NLRP12*, *UNC13D*, *RIPK1*, *IL36RN*), as well as 8 digenic/oligogenic combinations (2 in *MEFV/TNFRSF1A*; 1 each in *MEFV/MVK/TNFAIP3*, *MEFV/NOD2/PSTPIP1*, *NOD2/MEFV*, *IL36RN/STX11*, *MEFV/NLRP12*, *SH2D1A/TNFAIP3*).

In both groups, the most common were: fever (in 89% and 88% of cases), skin involvement (59% and 47%), arthralgia (61% and 45%), arthritis (36% and 25%), gastrointestinal symptoms (34% and 37%), and lymphadenopathy (28% and 35%), hyperproduction of autoantibodies was detected in 15% and 27% of cases, respectively. Differences between the groups for these parameters were not statistically significant. Chest pain was observed significantly more often in Group 1 than in Group 2 (14% vs 1%, respectively; $p=0.008$).

Conclusion. MGT identified mutations in 38% of patients with suspected mAIDs. Genetic variants from the group of major monogenic AIDs (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS/MKD) were most common. When clinical and laboratory data were compared between the groups with positive and negative MGT results, no substantial differences were found. Patients with negative MGT results who meet AIDs criteria require extended evaluation, including whole-exome/whole-genome sequencing.

Keywords: monogenic autoinflammatory diseases; undifferentiated autoinflammatory diseases; molecular genetic testing.

Contact: Maria Fedorovna Beketova; beketova_maria@rambler.ru

For citation: Beketova MF, Salugina SO, Fedorov ES, Torgashina AV, Zakharova EYu, Milovanova NV, Shmarin VV, Lila AM. Results of molecular genetic testing in 115 patients with suspected monogenic autoinflammatory disease. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):63–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-63-70>

За последние 20 лет молекулярно-генетическое исследование прочно вошло в клиническую практику и стало одним из важнейших методов диагностики новых заболеваний, в том числе в ревматологии. В 1999 г. была выделена группа аутовоспалительных заболеваний (AB3), характеризующихся нарушением регуляции врожденного иммунитета с выраженной воспалительной реакцией, как правило, при отсутствии аутоантител и аутореактивных Т-клеток [1]. AB3 подразделяют на моногенные (мAB3), развитие которых связано с мутацией в определенном гене, и полигенные/мультифакторные (например, болезнь Стилла), не имеющие четкой связи с генетическими нарушениями [2]. В некоторых случаях выявляются дигенные или олигогенные сочетания [3].

В настоящее время существует несколько методов молекулярно-генетического тестирования (МГТ): секвенирование по Сэнгеру, секвенирование таргетных панелей генов (Next generation sequencing, NGS) и полноэкзомное/геномное секвенирование [4]. Несмотря на имеющиеся ограничения секвенирования по Сэнгеру, генетические варианты, выявленные при NGS, валидируют в первую очередь с помощью этого метода [5].

В настоящее время процесс расшифровки патогенетического значения выявляемых генетических вариантов окончательно не завершён [6]. В 2015 г. в консенсусных рекомендациях Американской коллегии медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и Ассоциации молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology) термины «мутация» и «полиморфизм» были заменены термином «вариант» со следующими модификаторами: патогенный (pathogenic), вероятно патогенный (likely pathogenic), неопределённого значения (uncertain significance, VUS), вероятно доброкачественный (likely benign) и доброкачественный (benign) [7]. При наличии признаков системного воспаления в случаях выявления непатогенных вариантов или отрицательном результате МГТ заболевание классифицируют как недифференцированное AB3 (ндAB3),

или синдром недифференцированной рецидивирующей лихорадки (syndrome of undifferentiated recurrent fever, SURF) [8–10]. Предложены критерии включения в данную группу [8], при этом подчеркивается необходимость дальнейшего поиска, в том числе с применением полноэкзомного/геномного анализа.

В настоящее время спектр мAB3 достаточно широк, последняя версия классификации International Union of Immunological Societies Expert Committee (IUIS) 2022 г. включает более 50 мAB3 [11], при этом только за 2019–2022 гг. в нее добавлено 35% новых мAB3 [12]. Согласно классификации IUIS 2022 г. [11], мAB3 подразделяют на три основные группы:

- *инфламмасоматии*: семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) с ответственным геном *MEFV*, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) — ген *NLRP3*, гипер-IgD-синдром / синдром дефицита мевалонаткиназы (Hyper-IgD Syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD) — ген *MVK* и др.;
- *интерферонопатии*: STING-ассоциированная васкулопатия с началом в младенчестве — ген *TMEM173/STING1*, синдромы Айкарди–Гутьереса — гены *IFIH1/TREX1/ADAR* и др., дефицит аденозиндеамины 2 (Deficiency of adenosine deaminase 2, DADA2) — ген *ADA2* и др.;
- *состояния, не связанные с инфламмасоматией*: периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS) — ген *TNFRSF1A*, синдром Блау — ген *NOD2/CARD15*, синдром PAPA (Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne) — ген *PSTPIP1*, дефицит антагониста рецептора интерлейкина 36 (Deficiency of IL-36 Receptor Antagonist, DITRA) — ген *IL36RN*, синдром СОРА — ген *СОРА* и др.

Большинство мAB3 манифестируют в детском возрасте, но могут дебютировать и у взрослых (до 40%) [13]. Из-за не-

Таблица 1. Характеристики выявленных патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов у пациентов с предполагаемым mAB3
Table 1. Characteristics of identified pathogenic and likely pathogenic genetic variants in patients with suspected mAB3

Ген	Тип наследования	Число пациентов	Пол, возраст дебюта	Интервал между дебютом и генетическим тестированием, годами	вариант 1 (генетический вариант)	статус патогенности	Результаты генетического тестирования	распространенность в базе gnomAD, %	вариант 2 (сопутствующие генетические варианты)	Клиническая характеристика
<i>MEFV</i>	AR LOF	3	Жен., 2 года	12	c.2177T>C, p.Val726Ala	Het	Pathogenic	≤0,131	Нет	Боль в грудной клетке – в 3 случаях, боль в животе – в 2, поражение кожи – в 2, ПЛ – в 2, по 1 случаю – ГЛС, артрит, перфорация носовой перегородки, афтозный стоматит, поражение ЦНС
			Муж., 14 лет	6	c.761_764dup, p.Asn256Argfs*70	Het	Likely pathogenic	≤0,007	Нет	
			Муж., 39 лет	5	c.656delG, p.Gly219fs	Het	Likely pathogenic*	≤0,001	Нет	
<i>MVK</i>	AR	2	Жен., 8 лет	0	c.829C>T, p.Arg277Cys	Het	Likely pathogenic	≤0,007	Нет	ПЛ – в 2 случаях, по 1 случаю – поражение кожи, артралгии, миалгии, головная боль, ГЛС
			Жен., 1 год	3	c.1129G>A, p.Val377Ile	Het	Pathogenic	≤0,25	Нет	
					c.1162C>T, p.Arg388Term		Pathogenic	≤0,003		
<i>NOD2</i>	AD	3	Жен., 7,5 мес	7	c.1000C>T, p.Arg334Trp	Het	Pathogenic	≤0,001	Нет	Артрит – в 3 случаях, увеит – в 2, перикардит – в 1, ЛАП – в 1
			Жен., 3 года	14						
			Муж., 7 лет	8						
<i>AD42</i>	AR	2	Муж., 6 лет	3	c.506G>A, p.Arg169Gln	Het	Pathogenic	≤0,057	Нет	Поражение кожи – в 2 случаях, гепатоспленомегалия – в 2, миалгии – в 2, по 1 случаю – боль в грудной клетке, артрит, лихорадка, ЛАП, головная боль
					c.1367A>G, p.Tyr456Cys	Het	Likely pathogenic	≤0,002		
			Жен., 2,5 года	1	c.1147G>A, p.G383S	Het	Pathogenic	≤0,007	Нет	
<i>IL36RN</i>	AR	1	Жен., 4 года	3	c.338C>T, p.Ser113Leu	Het	Likely pathogenic	≤0,391	Нет	Асцит, артрит, ГЛС, ЛАП, лихорадка
<i>RAG1</i>	AR	2	Муж., 5 лет	1	c.1178delG, p.Gly393Alafs*10	Het	Likely pathogenic	Не описан	RAG1 c.1171A>G (p.Lys391Glu) Het (VUS)	Поражение кожи – в 2 случаях, артралгии – в 2, по 1 случаю – миалгии, головная боль, лихорадка, гепатоспленомегалия
			Муж., 1,5 года	0,5	c.1767C>G, p.Tyr589Ter	Het	Pathogenic	≤0,001	Нет	
<i>IL36RN/STX11</i>	AR	1	Муж., 9 лет	3	IL36RN c.338C>T, p.S113LSTX11 c.290_305del, p.G97Afs*6	Het	Likely pathogenic	≤0,391	Нет	Пироторакс, поражение кожи, артрит, миалгии, гепатоспленомегалия, ЛАП, ПЛ
						Het	Likely pathogenic*	Не описан		

Продолжение табл. 1

Ген	Тип наследования	Число пациентов	Пол, возраст дебюта	Интервал между дебютом и генетическим тестированием, годы	вариант 1 (генетический вариант)	статус патогенности	Результаты генетического тестирования	распространенность в базе gnomAD, %	вариант 2 (сопутствующие генетические варианты)	Клиническая характеристика
<i>MEFV</i>	AR LOF	1	Жен., 7,5 мес	0	c.2080A>G, p.Met694Val	Hom	Pathogenic	≤0,023	NOD2 c.1795delC (p.Leu599Trpfs* 163) Het (VUS)**	Вертикальный паралич зрения, отит, ПЛ
<i>MEFV</i>	AR LOF	1	Жен., 1 год	1	c.2282G>A, p.R761H	Het	Pathogenic	≤0,078	NOD2 c.1621C>T (p.R541W) Het (VUS) PSTPIP1 c.1207G>C (p.G403R) Het (likely benign)	Перикардит, поражение кожи, ГЛС, артрит, ЛАП, ПЛ
<i>MEFV</i> / <i>MVK</i>	AR LOF AR	1	Жен., 16 лет	31	MEFV c.2080A>G, p.Met694Val MVK c.1129G>A, p.Val377Ile	Hom Het	Pathogenic Pathogenic	≤0,023 ≤0,025	TNFAIP3 c.1939A>C (p.Thr647Pro) Het (benign)	Перикардит, артрит, поражение кожи, боль в животе, боль в грудной клетке, головная боль, ГЛС

Примечание. AR – аутосомно-рецессивное наследование; LOF (loss-of-function) – потеря функции; AD – аутосомно-доминантное наследование; Het – гетерозиготное состояние;

Hom – гомозиготное состояние; pathogenic – патогенный; likely pathogenic – вероятно патогенный; VUS (variant of uncertain significance) – вариант неопределенного значения; benign – доброкачественный; likely benign – вероятно доброкачественный; ПЛ – периодическая лихорадка; ГЛС – гепатолиенальный синдром; ЛАП – лимфаденопатия; * – не описан в ClinVar, HGMD; ** – не описан в gnomAD, ClinVar, HGMD.

высокой частоты и большого разнообразия клинических проявлений, требующих сложной дифференциальной диагностики, диагноз МАВЗ нередко устанавливают только спустя годы и даже десятилетия после появления первых симптомов. Так, под маской системного ювенильного артрита (СЮА) могут скрываться ССЛ, TRAPS, CAPS [2]. Болезнь Бехчета может быть ошибочно диагностирована при гаплонедостаточности A20, CAPS, HIDS/MKD, синдроме VEXAS (Vacuoles, E1 Enzyme, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic). Спондилоартрит может выявляться при ССЛ. Для DADA2 основным клиническим проявлением может стать васкулопатия, напоминающая узелковый полиартериит. Синдром VEXAS также может сопровождаться признаками узелкового полиартериита, гигантоклеточного артериита и др. [2].

Цель исследования – изучить частоту и спектр генетических вариантов при МГТ таргетных генов панели «Аутовоспалительные синдромы» и клинические особенности у пациентов с предполагаемым МАВЗ.

Материал и методы. С февраля 2021 г. по январь 2024 г. 115 пациентам, наблюдаемым в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с предполагаемым МАВЗ, было выполнено МГТ таргетных генов панели «Аутовоспалительные синдромы» методом массового параллельного секвенирования в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова). Медиана возраста пациентов составила 10 [5; 14] лет, 90% были младше 18 лет. Соотношение лиц мужского и женского пола – 1:1,1. Критериями для выполнения МГТ были наличие признаков системного воспаления и отсутствие ответа на предшествующую терапию.

Большинство пациентов (103 из 115, 89%) протестированы на панели из 65 генов, 8 – на панели из 83 генов, 2 – на панели из 16 генов и по 1 – на панелях из 73 и 514 генов. Выбор панелей зависел от возможностей лаборатории. Патогенность выявленных вариантов оценивали с помощью критериев ACMG [7, 14].

Панель из 65 генов включала: *ACP5*, *ADA2*, *APIS3*, *CIQA*, *CIQB*, *CIQC*, *C1R*, *C1S*, *C2*, *C3*, *CARD14*, *CDC42*, *COPA*, *CYBB*, *DNASE1*, *DNASE1L3*, *DNASE2*,

ELANE, FI12, IFIH1, IL10, IL10RA, IL10RB, IL1RN, IL36RN, KRAS, LACC1, LPIN2, MEFV, MVK, NCSTN, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NOD2, OTULIN, PLCG2, POMP, PSMA3, PSMA5, PSMB10, PSMB4, PSMB8, PSMB9, PSTPIP1, PTPN11, RAG1, RAG2, RBCK1, RIPK1, RNASEH2A, RNASEH2B, SAMD9L, SAMHD1, SERPING1, SLC29A3, STING1, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF1A, TREX1, TRNT1, UNC13D, WRD1.

Результаты. В зависимости от результатов МГТ все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 44 (38%) пациента с выявленными генетическими вариантами, ответственными за АВЗ, во 2-ю группу — 71 пациент с негативными результатами МГТ. В 1-ю группу включено:

- 36 случаев моногенных вариантов, в том числе 11 в гене *MEFV*, 5 — в *NOD2*, 4 — в *NLRP3*, 3 — в *TNFRSF1A*, по 2 — в *MVK*, *RAG1*, *NLRP1*, *ADA2*, по 1 — в *IFIH1*, *NLRP12*, *UNC13D*, *RIPK1*, *IL36RN*;
- 8 случаев дигенных/олигогенных сочетаний, включая 2 — в *MEFV/TNFRSF1A*, по 1 — в *MEFV/MVK/TNFAIP3*, *MEFV/NOD2/PSTPIP1*, *NOD2/MEFV*, *IL36RN/STX11*, *MEFV/NLRP12*, *SH2D1A/TNFAIP3*. В большинстве случаев (у 6 пациентов) дигенные/олигогенные сочетания содержали генетические варианты *MEFV*.

Среди моногенных генетических вариантов 58% (21 из 36) случаев относились к группе инфламмасоматий: в 11 случаях — ген *MEFV*, ССЛ (в 7 — вариант p.K695R [с.2084A>G, p.Lys695Arg]); в 4 — *NLRP3*, CAPS; по 2 случая — *MVK*, HIDS/MKD и *NLRP1*, NLRP1-ассоциированное АВЗ; по 1 — *NLRP12*, NLRP12-связанная возвратная лихорадка и *RIPK1*, дефицит *RIPK1*.

Группа интерферопатий (8%, 3 из 36 случаев) была представлена: в 2 наблюдениях — *ADA2*, *DADA2*; в 1 — *IFIH1*, синдром Айкарди—Гуттереса тип 7.

Состояния, не связанные с инфламмасомой (25%, 9 из 36 случаев) включали: в 5 наблюдениях — *NOD2* (в 3 — вариант p.R334W [с.1000C>T, p.Arg334Trp]), синдром Блау; в 3 — *TNFRSF1A*, TRAPS; в 1 — *IL36RN*, DITRA.

Также были выявлены генетические варианты, обусловленные иммунодефицитом (2 — *RAG1*, дефицит *RAG1*) и иммунной дисрегуляцией (1 — *UNC13D*, дефицит *UNC13D*).

Все установленные варианты были гетерозиготные, кроме случаев гомозиготного состояния в гене *MEFV* у 2 пациентов с дигенными/олигогенными сочетаниями. Большинство генетических вариантов были неопределенного значения (37%). Патогенные варианты имелись в 22% случаев, вероятно патогенные — в 13%, вероятно доброкачественные — в 5% и доброкачественные — 23%. Подробная характеристика пациентов с патогенными и вероятно патогенными вариантами представлена в табл. 1.

В обеих группах дебют заболевания до 18 лет наблюдался в 93% случаев. Возраст дебюта значимо не различался (медиана — 5 [1,9; 10] лет и 5,75 [1; 10] года соответственно; $p>0,05$), половые различия отсутствовали.

Как показал сравнительный анализ клинических проявлений, в 1-й и 2-й группах наиболее часто встречались лихорадка (89 и 88% соответственно), поражение кожи (59 и 47%), артралгии (61 и 45%), артрит (36 и 25%), лимфаденопатия (28 и 35%), поражение центральной нервной системы — ЦНС (27 и 17%) и желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (34 и 37%), включая боль в животе, тошноту, рвоту, диарею (табл. 2). Различия между группами были незначимыми, кроме случаев боли в грудной клетке, чаще отмечавшейся в

1-й группе (14 и 1%; $p=0,008$). Частота других клинических признаков, входящих в диагностический счет для моногенных периодических лихорадок [15], существенно не различалась ($p>0,05$). Близкородственный брак родителей пациентов (2 случая) присутствовал только во 2-й группе.

В двух группах не отмечено различий по частоте повышения лабораторных признаков воспалительной активности (81 и 77%; $p=0,579$), уровню СРБ (медиана — 40 [6,6; 114] и 44,9 [8,6; 88] мг/л соответственно; $p=0,983$). Аутоантитела различной специфичности выявлены соответственно в 15 и 27% случаев ($p=0,224$). У некоторых больных встречались антинуклеарные антитела — АНА (у 2 и 10 пациентов; $p=0,051$) и антитела к двуспиральной ДНК — анти-дсДНК (у 2 и 1 соответственно). Только во 2-й группе титры АНА были высокими ($\geq 1:640$). Кроме того, выявлено по 1 случаю позитивности по антителам к кардиолипину в 1-й группе и антителам к β_2 -гликопротеину во 2-й группе.

Обсуждение. В нашем исследовании у 38% пациентов с предполагаемым мАВЗ были обнаружены различные генетические варианты, ответственные за АВЗ. Среди выявленных вариантов 39% были патогенными или вероятно патогенными, таким образом, диагностическая эффективность составила 15%. К ограничениям настоящего исследования следует отнести вариативность панелей, использованных при МГТ.

По данным литературы, наиболее высокая диагностическая эффективность МГТ при мАВЗ составила 42% и была достигнута при использовании панели NGS, включающей 11 генов [16]. В другой работе эффективность генетической панели из 55 генов равнялась 7%, что можно связать с дизайном исследования, исключавшим пациентов с признаками ССЛ, HIDS/MKD, *DADA2* и ранее выполненным секвенированием по Сэнгеру [17].

Сравнительный анализ результатов МГТ при использовании различных панелей вызывает определенные трудности. Так, в ретроспективном исследовании 2620 пациентов частота выявления мАВЗ с помощью панели из 10 генов составила 15%, из 25 генов — 16%, из 66 генов — 18% и из 502 генов — 23% [18]. Таким образом, пациенты с ндАВЗ нуждаются в дальнейшем расширенном обследовании с проведением полноэкзомного/геномного секвенирования.

В 2015 г. были опубликованы результаты первого российского скринингового МГТ у 90 пациентов с СЮА с применением панели из 2 генов (*NLRP3* и *TNFRSF1A*), при этом генетические варианты были обнаружены у 22% пациентов, с одинаковой частотой *NLRP3* и *TNFRSF1A* [19]. В 2017 г. представлены данные совместного исследования НИИР им. В.А. Насоновой и МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова [20], в котором скрининговое МГТ включало панель из 3 генов (*NLRP3*, *MVK*, *TNFRSF1A*). В основную группу вошли 117 пациентов с предполагаемым мАВЗ, в группу контроля — 67 пациентов с СЮА, генетические варианты были обнаружены в 26,5% (в 20,5% — *NLRP3*, в 5,1% — *TNFRSF1A*, в 0,9% — *MVK*) и в 17,9% (в 10,4% — *NLRP3*, в 5,9% — *TNFRSF1A*, в 1,5% — *MVK*) случаев соответственно. Эти результаты подчеркивают важность внедрения МГТ в клиническую практику.

При сравнении клинко-лабораторных данных у пациентов с положительными и негативными результатами МГТ нами были выявлены статистически значимые различия только в отношении боли в грудной клетке ($p=0,008$). Следует подчеркнуть, что другие признаки (боль в животе, афтозный стоматит, диарея, семейный анамнез и возраст дебюта), вхо-

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с АВЗ с различными результатами МГТ, n (%)
Table 2. Comparative clinical characteristics of patients with AIDs with different MGT results, n (%)

Клинические проявления	1-я группа (n=44; позитивные результаты МГТ)	2-я группа (n=71; негативные результаты МГТ)	p
Лихорадка	39 (89)	63 (88)	0,988
Периодическая лихорадка	32 (73)	50 (70)	0,791
Поражение кожи	26 (59)	35 (47)	0,307
Стоматит	7 (16)	13 (18)	0,742
Поражение глаз	4 (9)	6 (8)	0,906
Артралгии	27 (61)	32 (45)	0,090
Артрит	16 (36)	18 (25)	0,209
Миалгии	12 (27)	10 (14)	0,081
Поражение ЖКТ	15 (34)	26 (37)	0,784
Поражение ЦНС	12 (27)	12 (17)	0,184
Боль в грудной клетке	6 (14)	1 (1)	0,008
Серозит	8 (18)	7 (10)	0,198
Лимфаденопатия	12 (27)	24 (34)	0,463
ГЛС	7 (16)	9 (13)	0,627

дающие в диагностический счет [15], используемый в качестве вспомогательного инструмента для выявления моногенных периодических лихорадок, значимо не различались. B. Sözeri и соавт. [21], сравнивавшие пациентов с ндАВЗ и МАВЗ, также не выявили различий по демографическим, клиническим и лабораторным параметрам, наличию семейного анамнеза и кровного родства, ответу на лечение.

В нашей группе больных превалировала мутация в гене *MEFV* (39%), при этом чаще встречался вариант р.К695R (41%), являющийся, по данным литературы, редким (0,1–6,2%) [22–25]. В то же время часто выявляемый высокопентрантный вариант р.М694V [25] присутствовал только в 2 (12%) случаях. Такие противоречивые результаты можно связать с тем, что у части наблюдаемых в НИИР им. В.А. Насоновой пациентов наиболее распространенные МАВЗ (ССЛ, TRAPS, CAPS, HIDS/MKD) были диагностированы при скрининговом МГТ (короткая панель из 3–5 генов или секвенирование по Сэнгеру) и позже они не вошли в группу расширенного МГТ. Вместе с тем в многоцентровом исследовании, проведенном в Центральной и Юго-Восточной Европе [26], встречаемость вариантов р.К695R и р.М694V была сопоставимой. Можно предполагать, что в разных регионах существуют эпидемиологические различия в распространенности генетических вариантов.

Принято считать, что механизмы аутовоспаления не ассоциируются с гиперпродукцией аутоантител. Однако у 11% наших пациентов с положительным результатом МГТ были выявлены различные аутоантитела (анти-дсДНК, АНА, антитела к кардиолипину), при этом по сравнению с «негативной» группой статистически значимых различий не отмечено ($p=0,224$). В исследовании E. Guler и соавт. [27], включавшем 50 пациентов с ССЛ и 27 лиц контрольной группы, в 20% наблюдений при ССЛ обнаружены аутоантитела (преимущественно анти-дсДНК и АНА), ассоциация с клиническими проявлениями отсутствовала. В контрольной группе аутоантитела имелись в 3% случаев, но различия с основной группой не были статистически значимыми. Гиперпродукция аутоантител возможна при синдроме СОРА, при этом полагают, что аномальная клеточная аутофагия, а также развитие стресса эндоплазматического ретикулума и ответа типа UPR (unfolded protein response — ответ развернутого белка) могут способствовать аутореактивности Т-клеток, создавая среду для аутоиммунного прайминга [28]. Таким образом, наличие аутоантител не является основанием для исключения МАВЗ.

Заключение. Несомненно, необходимо дальнейшее уточнение критериев проведения МГТ для подтверждения МАВЗ, подробное изучение патогенности вариантов, корреляций генотипа и фенотипа, развитие отечественных регистров АВЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-44. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80721-7.
2. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory Diseases: A Review. *J Rheumatol*. 2024 Sep 1;51(9):848-861. doi: 10.3899/jrheum.2023-1209.
3. Neocleous V, Byrou S, Toumba M, et al. Evidence of digenic inheritance in autoinflammation-associated genes. *J Genet*. 2016 Dec;95(4):761-766. doi: 10.1007/s12041-016-0691-5.
4. Schnappauf O, Aksentijevich I. Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1;58(Suppl 6):vi44-vi55. doi: 10.1093/rheumatology/kez294.
5. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al; Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med*. 2013 Sep;15(9):733-47. doi: 10.1038/gim.2013.92. Epub 2013 Jul 25.
6. Niewold TB, Aksentijevich I, Gorevic PD, et al. Genetically transitional disease: conceptual understanding and applicability to rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 May;20(5):301-310. doi: 10.1038/s41584-024-01086-9.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
8. Papa R, Penco F, Volpi S, et al. Syndrome of Undifferentiated Recurrent Fever (SURF): An Emerging Group of Autoinflammatory Recurrent Fevers. *J Clin Med*. 2021 May 3;10(9):1963. doi: 10.3390/jcm10091963.
9. Ter Haar NM, Eijkelboom C, Cantarini L, et al; Eurofever registry and the Pediatric Rheumatology International Trial Organization (PRINTO). Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct;78(10):1405-1411. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214472.
10. Sutera D, Bustaffa M, Papa R, et al. Clinical characterization, long-term follow-up, and response to treatment of patients with syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF). *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Aug;55:152024. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152024.
11. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
12. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x.
13. Blank N, Kötter I, Schmalzing M, et al. Clinical presentation and genetic variants in patients with autoinflammatory diseases: results from the German GARROD registry. *Rheumatol Int*. 2024 Feb;44(2):263-271. doi: 10.1007/s00296-023-05443-x.
14. Рыжкова ОП, Кардымон ОЛ, Прохорчук ЕБ и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23.
15. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by Mass parallel Sequencing (MPS) (2018 edition, version 2). *Meditsinskaya genetika*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.).
16. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32. doi: 10.1002/art.23474.
17. Lepri F, Pisaneschi E, Minervino D, et al. OP008 Single Center Experience in Next Generation Sequencing for Genetic Diagnosis of Autoinflammatory Disorders (AIDS). *Ann Rheum Dis*. 2015;74:67. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5564
18. Boursier G, Rittore C, Georgin-Lavialle S, et al. Positive Impact of Expert Reference Center Validation on Performance of Next-Generation Sequencing for Genetic Diagnosis of Autoinflammatory Diseases. *J Clin Med*. 2019 Oct 18;8(10):1729. doi: 10.3390/jcm8101729.
19. Le Goueff A, Smits G, Delaunoy M, et al. Genetic testing in autoinflammatory diseases – past, current and future perspectives. *Eur J Intern Med*. 2022 Dec;106:71-79. doi: 10.1016/j.ejim.2022.08.020.
20. Алексеева ЕИ, Савостьянов КВ, Слепцова ТВ и др. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(3):363-373.
21. Alekseeva EI, Savost'yanov KV, Sleptsova TV, et al. Clinical and molecular genetic features of autoinflammatory syndromes in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(3):363-373. (In Russ.).
22. Салугина СО, Каменец ЕА, Федоров ЕС и др. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом. Современная ревматология. 2017;11(3):33-43.
23. Salugina SO, Kamenets EA, Fedorov ES, et al. Results of molecular genetic screening of mutations in the *NLRP3*, *TNFRSF1A*, and *MVK* genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):33-43. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2017-33-43.
24. Sözeri B, Demir F, Sönmez HE, et al. Comparison of the clinical diagnostic criteria and the results of the next-generation sequence gene panel in patients with monogenic systemic autoinflammatory diseases. *Clin Rheumatol*. 2021 Jun;40(6):2327-2337. doi: 10.1007/s10067-020-05492-8.
25. Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene*. 2017 Aug 30;626:9-13. doi: 10.1016/j.gene.2017.05.013.
26. Dogan H, Faruk Bayrak O, Emel M, et al. Familial Mediterranean fever gene mutations in north-eastern part of Anatolia with special respect to rare mutations. *Gene*. 2015 Sep 1;568(2):170-5. doi: 10.1016/j.gene.2015.05.045.
27. Souali M, Sakhi A, Bousfiha AA, Bouayad K. Phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever in Morocco. *Qatar Med J*. 2024 Nov 25;2024(3):41. doi: 10.5339/qmj.2024.41.
28. La Bella S, Loconte R, Attanasi M, et al. Familial Mediterranean fever in children from central-southern Italy: a multicentric retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2024 Dec;43(12):3983-3992. doi: 10.1007/s10067-024-07207-9.
29. Debeljak M, Toplak N, Abazi N, et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Nov-Dec;33(6 Suppl 94):S19-23.
30. Guler E, Kaptanoglu E, Sahin O, et al. Autoantibodies are not associated with familial mediterranean fever. *Acta Reumatol Port*. 2012 Apr-Jun;37(2):144-8.
31. Vêce TJ, Watkin LB, Nicholas S, et al. Copa Syndrome: a Novel Autosomal Dominant Immune Dysregulatory Disease. *J Clin Immunol*. 2016 May;36(4):377-387. doi: 10.1007/s10875-016-0271-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.09.2025/17.12.2025/25.12.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

Бекетова М.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

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>

Захарова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Милованова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9454-5789>

Шмарин В.В. <https://orcid.org/0009-0006-0870-7547>

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

Применение паловаротена в патогенетической терапии фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: опыт реальной клинической практики

Никишина И.П., Маткава В.Г., Арсеньева С.В., Гасымов Э.Г.

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

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) — ультраредкое моногенное заболевание, проявляющееся неконтролируемым процессом генерализованной гетеротопической оссификации. Первым и единственным препаратом, показавшим в клинических исследованиях способность замедлять рост новых оссификатов, является паловаротен (ПВТ) — селективный агонист -подтипа рецептора ретиноевой кислоты (RAR γ), который был зарегистрирован для лечения ФОП в определенных возрастных группах в нескольких странах. Опубликованные данные о его применении в условиях реальной клинической практики немногочисленны.

Цель исследования — проанализировать опыт применения ПВТ при ФОП в условиях реальной российской клинической практики с акцентом на детальную характеристику пациентов, оценку эффективности и безопасности терапии.

Материал и методы. Для назначения ПВТ отобрано 19 пациентов с тяжелым течением ФОП (средний возраст — 12,4 года, 14 пациентов младше 14 лет), соответствовавших критериям отбора. Прогрессирование объема гетеротопических оссификатов (ГО) оценивали с применением низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ) всего тела. Анализировали количество «вспышек» до и на фоне терапии. Функциональный статус пациентов определяли по шкалам CAJIS и CHAQ. Регистрировали нежелательные явления (НЯ), возникшие в процессе лечения.

Результаты и обсуждение. У 19 пациентов с ФОП имелся классический фенотип заболевания с патогенным вариантом гена ACVR1. Из них 15 получают ПВТ в текущем режиме в комбинации с ингибитором Янус-киназ тофацитинибом (ТОФА), у 8 из этих пациентов продолжительность терапии составляет более 1 года (медиана — 18 мес). Еще 4 пациента ожидают получения препарата. По данным НДКТ в динамике с интервалом 12 мес существенного прироста общего объема ГО не выявлено. На фоне терапии не отмечено ухудшения функционального статуса. Серьезных НЯ не зарегистрировано. У 14 из 15 пациентов выявлены НЯ со стороны кожи и слизистых оболочек (сухость, зуд, ретиноидный дерматит) различной степени выраженности.

Заключение. Предварительный анализ применения ПВТ у пациентов с ФОП показал отсутствие значимого прогрессирования ГО и вместе с тем благоприятный профиль безопасности препарата. Комплементарность патогенетических эффектов ПВТ и ТОФА может стать новой терапевтической стратегией при ФОП.

Ключевые слова: фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая; гетеротопическая оссификация; паловаротен; тофацитиниб.

Контакты: Ирина Петровна Никишина; irpetnik@yandex.ru

Для цитирования: Никишина ИП, Маткава ВГ, Арсеньева СВ, Гасымов ЭГ. Применение паловаротена в патогенетической терапии фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: опыт реальной клинической практики. Современная ревматология. 2026;20(1): 71–79. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-71-79>

Use of palovarotene in pathogenetic therapy of fibrodysplasia ossificans progressiva: real-world clinical practice experience

Nikishina I.P., Matkava V.G., Arsenyeva S.V., Gasymov E.G.

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

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is an ultra-rare monogenic disease manifested by an uncontrolled process of generalized heterotopic ossification. The first and only drug that has demonstrated in clinical trials the ability to slow the growth of new ossifications is palovarotene (PVT), a selective agonist of the gamma subtype of the retinoic acid receptor (RAR γ), which has been approved for the treatment of FOP in certain age groups in several countries. Published real-world data on its use are limited.

Objective: to analyze the experience of using PVT in FOP in real-world Russian clinical practice, with an emphasis on detailed patients' characteristics description and assessment of treatment efficacy and safety.

Material and methods. Nineteen patients with severe FOP (mean age 12.4 years; 14 patients younger than 14 years) who met the selection criteria were chosen for PVT therapy. Progression of the total volume of heterotopic ossifications (HO) was assessed using low-dose whole-body computed tomography (LDCT). The number of flare-ups before and during therapy was analyzed. Functional status was assessed using the CAJIS and CHAQ scales. Adverse events (AEs) occurring during treatment were recorded.

Results and discussion. All 19 patients with FOP had the classic disease phenotype with a pathogenic variant of the ACVR1 gene. Of these, 15 are

currently receiving PVT in the ongoing regimen in combination with the Janus kinase inhibitor tofacitinib (TOFA); in 8 of these patients, treatment duration exceeds 1 year (median 18 months). Another 4 patients are awaiting access to the drug. According to serial LDCT examinations with a 12-month interval, no substantial increase in the total HO volume was detected. No deterioration in functional status was observed during therapy. No serious AEs were recorded. In 14 of 15 patients, mucocutaneous AEs (dryness, pruritus, retinoid dermatitis) of varying severity were observed. **Conclusion.** Preliminary analysis of PVT use in patients with FOP showed no significant progression of HO and, at the same time, a favorable safety profile. Complementarity of the pathogenetic effects of PVT and TOFA may become a new therapeutic strategy for FOP.

Keywords: fibrodysplasia ossificans progressiva; heterotopic ossification; palovarotene; tofacitinib.

Contact: Irina Petrovna Nikishina; irpetnik@yandex.ru

For citation: Nikishina IP, Matkava VG, Arsenyeva SV, Gasyimov EG. Use of palovarotene in pathogenetic therapy of fibrodysplasia ossificans progressiva: real-world clinical practice experience. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):71–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-71-79>

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) — ультраредкое генетическое заболевание (распространенность — около 1:1 000 000) с аутосомно-доминантным типом наследования. ФОП вызвана патогенным вариантом гена *ACVR1*, который обуславливает активацию сигнального пути костного морфогенетического белка, приводящую к формированию очагов гетеротопической оссификации в мышцах, фасциях, сухожилиях и связках с последующим прогрессирующим ограничением функциональных возможностей, утратой способности к самообслуживанию и в итоге — к выраженной инвалидизации вплоть до полной обездвиженности [1]. Течение ФОП характеризуется эпизодами возникновения болезненных воспалительных инфильтратов («вспышек»), которые могут быть спонтанными, но чаще провоцируются триггерами: бытовыми травмами, падениями, внутримышечными инъекциями (в том числе при вакцинации), хирургическими вмешательствами, стоматологическими манипуляциями, инвазивными диагностическими процедурами, например биопсией тканей [2, 3]. Важнейшим условием профилактики ятрогенных гетеротопических оссификатов (ГО) является ранняя диагностика ФОП. Заподозрить заболевание можно уже при рождении, задолго до появления ГО, по характерной врожденной мальформации больших пальцев стоп, обычно двусторонней, с укорочением и вальгусной девиацией, однако окончательный диагноз должен быть подтвержден результатом молекулярно-генетического исследования с выявлением патогенного варианта гена *ACVR1* [1]. До недавнего времени терапевтические возможности ограничивались преимущественно симптоматическими и противовоспалительными опциями, не способными предотвратить формирование новых ГО [4, 5]. Паловаротен (ПВТ) стал первым препаратом с доказанной патогенетической активностью при ФОП. Его действие основано на селективной активации γ -рецептора ретиноевой кислоты (RAR γ), что приводит к ингибированию фосфорилирования SMAD 1/5/8 и, как следствие, к подавлению ALK2/SMAD-зависимого хондрогенеза и эндохондрального окостенения [6].

Терапевтический потенциал ПВТ был последовательно изучен в масштабной международной программе клинических исследований, включавшей рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы II (NCT02190747), открытое расширенное (с назначением препарата пациентам, получавшим плацебо) клиническое исследование PVO-1A-202 (NCT02279095), а также клиническое исследование фазы III MOVE (NCT03312634), в ко-

тором группу сравнения составляли пациенты, включенные в исследование естественного течения заболевания (NHS, NCT02322255) [6–9]. В клиническом исследовании фазы II у пациентов с ФОП, получавших ПВТ во время «вспышек», по данным компьютерной томографии на 12-й неделе средний объем новых ГО составил в группах с разными режимами дозирования ПВТ $1,3 \times 10^3$ и $3,8 \times 10^3$ мм³ (доза 5/2,5 и 10/5 мг соответственно) в сравнении с $18,0 \times 10^3$ мм³ в группе плацебо, однако эти различия не были статистически значимыми ($p=0,12$) [6]. Несмотря на недостаточно убедительные результаты, в первую очередь из-за малочисленности сравниваемых групп, закономерной для такого редкого заболевания, авторами был сделан вывод о потенциальной эффективности препарата. В исследовании фазы III MOVE была подтверждена способность ПВТ замедлять прогрессирование ГО при длительной терапии (до 48 мес), включающей как режим поддерживающей дозы, так и усиленную терапию при «вспышках». В условиях такого режима, применяемого до 48 мес, годовой прирост новых ГО составил в среднем 9,4 см³, что на 54–60% ниже, чем в когорте естественного течения (20,3 см³/год). Особое внимание при использовании ПВТ уделяли изучению свойственного всем ретиноидам потенциально негативного влияния на зоны роста, что обуславливает необходимость учета возраста и стадии скелетного созревания. В исследовании MOVE преждевременное закрытие зон роста было зафиксировано у 21 (37%) из 57 пациентов младше 14 лет. В связи с этим в инструкциях по медицинскому применению препарата, включая российскую (сентябрь 2024 г.), рекомендовано начинать терапию в возрасте не ранее 8 лет у девочек и 10 лет у мальчиков, осуществляя регулярный мониторинг показателей костного возраста и линейного роста. Сложные многогранные аспекты патогенеза ФОП закономерно и неразрывно взаимосвязаны с физиологическими процессами костеобразования, что создает объективные трудности с разработкой эффективного средства подавления гетеротопической оссификации без негативного влияния на нормотопическую кость.

Множественность потенциальных точек приложения, способных тормозить избыточный остеогенез, широко обсуждается в литературе последних лет, включая возможность комбинаций препаратов, воздействующих на различные молекулярные мишени. Как отмечено в руководстве Международного клинического совета по ФОП (International Clinical Council on FOP, ICC) 2024 г. и в других недавних публикациях, воспалительная фаза «вспышки» предшествует хондрогенезу

и последующему развитию ГО [4, 5]. В этом контексте обосновано применение для уменьшения активности воспаления ингибиторов Янус-киназ, в частности тофацитиниба (ТОФА), подавляющего внутриклеточную передачу сигнала от провоспалительных цитокинов. Тем самым препарат оказывает универсальный противовоспалительный эффект у пациентов с тяжелым рефрактерным течением ФОП [10]. Стратегия мультитаргетной терапии предполагает синергический эффект ТОФА (подавление воспалительного процесса на раннем этапе формирования ГО, т. е. в период «вспышки») и ПБТ (блокирование позднего этапа развития ГО — эндохондрального окостенения путем ингибирования RAR γ /SMAD-зависимого пути) [11]. Первый российский опыт применения ПБТ в комбинации с ТОФА у 2 пациентов с активной ФОП оказался успешным и был описан в 2025 г. [12]. Постепенно накапливающийся клинический опыт патогенетической терапии в когорте российских больных имеет важное практическое значение для лечения этого тяжелого заболевания с фокусом на выбор режима терапии, мониторинг безопасности, оценку эффективности, а отсутствие публикаций в мировой литературе о применении ПБТ у пациентов с ФОП вне программ клинических исследований создает условия для приоритета российской медицины на международном уровне.

Цель исследования — проанализировать российский опыт применения ПБТ при ФОП в условиях реальной клинической практики с акцентом на детальную характеристику пациентов, оценку эффективности и безопасности терапии.

Материал и методы. С октября 2022 г. по декабрь 2025 г. в открытое когортное исследование включены пациенты, отобранные для назначения патогенетической терапии ПБТ в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Всем пациентам проведены общепринятые для ревматологической практики лабораторные и инструментальные исследования, в том числе низкодозовая компьютерная томография (НДКТ) всего тела. На каждого пациента оформляли заключение, обосновывающее необходимость назначения ПБТ и режим дозирования. На основании полученного заключения оформлялся пакет документов на лекарственное обеспечение из средств Государственного фонда «Круг добра». ПБТ назначали в соответствии с официально утвержденной инструкцией — в режиме поддерживающей дозы (3–5 мг/сут в зависимости от массы тела) или в дозе, предназначенной для купирования обострения — «вспышки» (4 нед в дозе 12,5–20 мг/сут и 8 нед в дозе 6–10 мг/сут в зависимости от массы тела).

Критерии включения: генетически подтвержденный диагноз ФОП; наличие активных проявлений ФОП; пациенты женского пола от 8 до 18 лет и мужского пола от 10 до 18 лет.

Диагноз устанавливали по следующим критериям: клиническая картина заболевания (врожденная мальформация I пальцев стоп, наличие участков гетеротопической оссификации) в сочетании с патогенным вариантом в гене *ACVR1*, подтвержденным результатами молекулярно-генетического исследования в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Критерии не включения: отказ от терапии ПБТ.

Эффективность терапии оценивали по изменению общего объема гетеротопической оссификации (в см³) по данным НДКТ всего тела с волюметрическим измерением. У пациентов с длительностью терапии ПБТ более 12 мес сравнивали значения этого показателя при динамическом

исследовании с интервалом в 12 мес. Для определения активности заболевания анализировали количество клинически манифестных обострений («вспышек»), возникших в период наблюдения.

Визуализацию ГО проводили с применением НДКТ без контрастирования на 128-срезовом компьютерном томографе GE Revolution EVO (GE HealthCare). Для программы сканирования были выбраны следующие параметры: напряжение — 100 кВ, сила тока — 85 мА, толщина среза — 1,25 мм. На рабочей станции GE Revolution EVO для просмотра изображений формата DICOM PACS применяли программу Volume Viewer с посрезовым выделением всех ГО отдельно в нескольких анатомических областях. Объем ГО определяли путем сегментации каждого аксиального среза с использованием полуавтоматических алгоритмов; дополнительно для оптимизации применяли ручное контурирование (AW Server, версия 3.2). Объем ГО (в мм³) рассчитывали отдельно для каждой анатомической области и затем суммировали для общего объема тела.

Эффективность терапии дополнительно оценивали по функциональному статусу пациентов с использованием опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) [13] и Кумулятивной аналоговой шкалы степени поражения суставов при ФОП (Cumulative analogue joint involvement scale, CAJIS) [14]. Кроме того, анализировали динамику антропометрических показателей (рост), данные клинко-лабораторного мониторинга (клинический, биохимический анализы крови), а также частоту и характер нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии ПБТ и сопутствующей терапии.

Статистическая обработка данных. Расчет необходимого размера выборки на этапе планирования исследования не проводили. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ Statistica, версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели описывали с указанием медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й процентиля]) или среднего значения в зависимости от характера распределения и объема данных. Для сравнения количественных данных НДКТ всего тела (общий объем ГО), зарегистрированных в ходе визитов 1 (на момент назначения ПБТ) и 2 (через 12 мес после назначения ПБТ) использовали критерий Вилкоксона.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №2 от 27.01.2022). При госпитализации от каждого пациента и его законного представителя получено информированное согласие на анонимное использование его медицинских данных в научных целях. Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

Результаты. В исследование включено 19 пациентов (68% лиц женского пола) с ФОП, которым была назначена патогенетическая терапия ПБТ. У всех пациентов было подтверждено наличие патогенного варианта гена *ACVR1*: у 18 — с.617G>A (p.Arg206His), у 1 пациентки — ультраредкий вариант с.1067G>A (p.Gly356Asp). Клинико-демографическая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Все 19 пациентов соответствовали классическому фенотипу ФОП. Распределение клинических проявлений и рентгенологических признаков представлено на рис. 1.

На основании результатов обследования, выявившего признаки артрита крупных суставов и сакроилиита, у всех

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ФОП
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with FOP

Показатель	Значение
Пол, n (%): женский мужской	13 (68,4) 6 (31,6)
Возраст на момент назначения ПВТ: М (min–max), годы <14 лет, n (%)	12,4 (8–17,9) 14 (74)
Антропометрические показатели на момент назначения ПВТ, М (min–max): рост, см масса тела, кг	151 (129–180) 45 (25–78)

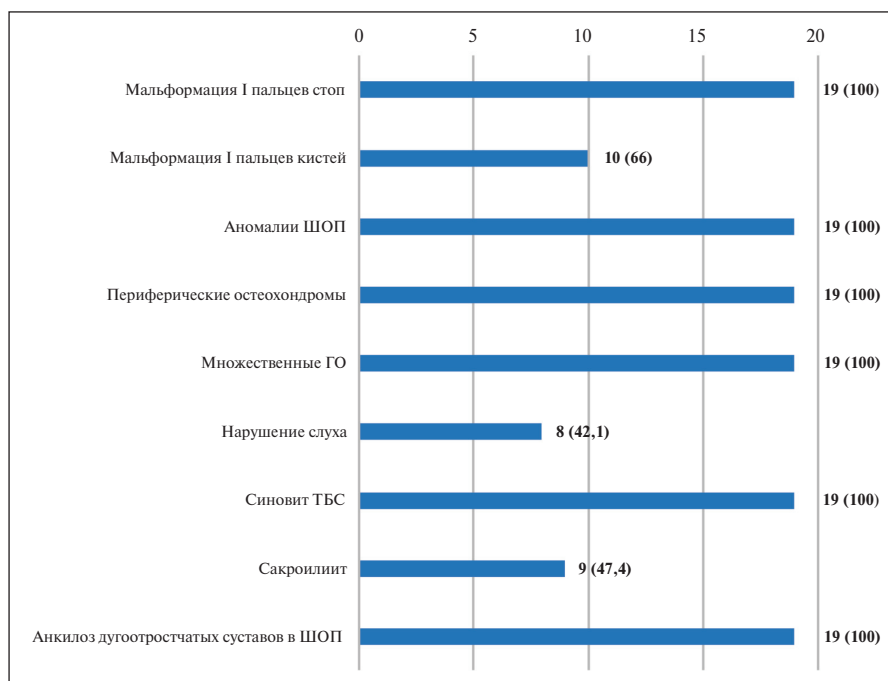


Рис. 1. Фенотипические и ревматологические характеристики пациентов с ФОП, n (%). ШОП – шейный отдел позвоночника; ТБС – тазобедренные суставы
Fig. 1. Phenotypic and rheumatologic characteristics of patients with FOP, n (%). ШОП – cervical spine; ТБС – hip joints

Таблица 2. Терапия, предшествовавшая назначению ПВТ у пациентов с ФОП (n=19), n (%)
Table 2. Therapy prior to PVT initiation in patients with FOP (n=19), n (%)

Препарат	Количество пациентов
НПВП	19 (100)
ГК: внутри внутривенно («пульс-терапия»)	10 (53) 11 (58)
Бисфосфонаты	7 (37)
ТОФА	18 (95)
Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды.	

Полный спектр препаратов, применявшихся на разных этапах курации пациентов с ФОП, отражен в табл. 2. На момент проведения настоящего анализа 15 пациентов получают ПВТ, 4 ожидают получения препарата. Более чем половине больных (n=9, 60%) ПВТ назначали в поддерживающей дозе, а у 6 (40%) дополнительно использовался режим повышенной дозы при обострении («вспышке»). Средняя продолжительность терапии составляет 18 мес (от 1 до 32 мес). 7 пациентов получают ПВТ менее 1 года, 2 – менее 2 лет, 6 – более 2 лет. Ключевые показатели на момент назначения терапии ПВТ у всех 15 пациентов с ФОП, последовательно включенных в анализируемую группу, представлены в табл. 3.

Для оценки патогенетического действия ПВТ и прироста ГО проводилась НДКТ всего тела с фиксированными временными интервалами измерения, оптимально ежегодно. К настоящему времени всего 8 больных (5 женского и 3 мужского пола) получают терапию ПВТ более 1 года. Результаты их динамического наблюдения были отобраны для финального анализа с оценкой общего объема ГО по данным НДКТ всего тела, динамики функционального статуса с использованием функциональной шкалы CAJIS, опросника SNAQ в ходе двух последовательных визитов: на момент назначения ПВТ и через 12 мес (табл. 4). Средние значения этих показателей на момент исходного визита и через 12 мес после начала терапии ПВТ представлены в табл. 5.

По всем анализируемым показателям за 12 мес терапии ПВТ не выявлено нарастания ($p>0.05$) объема ГО, значений CAJIS и SNAQ (см. табл. 5, рис. 2).

Динамика общего объема ГО по данным НДКТ всего тела у пациентов № 1, 2 и 5 показана на рис. 3.

С момента назначения ПВТ у 4 пациентов были отмечены «вспышки» ФОП. При этом нарастания объема ГО у них не выявлено, как и у других 4 пациентов, у которых сохранялось стабильное состояние на фоне применения препарата. Детальная характеристика НЯ у каждого пациента отражена в табл. 3. За время лечения серьезных НЯ не зарегистрировано, поэтому ни у одного пациента препарат не был от-

менен. У 14 из 15 больных наблюдались класс-специфические для всей группы ретиноидов кожно-слизистые проявления различной степени выраженности в зависимости от дозы

пациентов был обоснован конкурирующий ревматологический диагноз (ювенильный хронический артрит – у 10 или ювенильный анкилозирующий спондилит – у 9).

Таблица 3. Исходные характеристики пациентов на момент назначения ПВТ, режим дозирования и НЯ
Table 3. Baseline characteristics at PVT initiation, dosing regimen, and AEs

№ пациента	Пол	Возраст, годы	Рост, см	Масса тела, кг	Объем ГО, см ³	Дата начала лечения ПВТ	Длительность терапии, мес	Использование режима «вспышки»	НЯ
1	Жен.	14	161	52	49,7	23.04.2023	32	Нет	Сухость кожи, невыраженный зуд
2	Жен.	10,1	147	35	271,2	30.09.2023	27	Нет	Сухость кожи, хейлит
3	Муж.	17,9	180	60	622,65	15.07.2023	29	Да	Сильный зуд и дерматит при использовании повышенной дозы
4	Жен.	14,3	150	59	710	18.12.2023	24	Да	Выраженное шелушение, зуд, гиперемия кожи при использовании повышенной дозы
5	Муж.	10,1	144	37	56,69	16.11.2023	25	Да	Ретиноидный дерматит, выраженное шелушение кожи при использовании повышенной дозы
6	Жен.	11	156	39	46,9	15.02.2024	22	Нет	Сухость кожи
7	Жен.	13,6	150	45	297,13	15.04.2023	32	Да	Ретиноидный дерматит
8	Муж.	12,9	155	41	182,1	15.04.2024	20	Нет	Сухость кожи
9	Муж.	13,1	165	65	359,45	01.12.2024	13	Нет	Кратковременные диспепсические явления, сухость кожи
10	Жен.	13,2	129	25	Н.д.	26.12.2024	12	Нет	Кратковременные диспепсические явления, сухость кожи
11	Жен.	17	166	56	9,2	15.04.2025	8	Нет	Обострение артрита КС и ТБС, небольшая сухость кожи
12	Жен.	8,9	133	28	89,67	03.02.2025	10	Нет	Сухость кожи
13	Жен.	8,1	147	73	231,2	01.12.2024	13	Да	Диспепсические явления, повышение уровня трансаминаз (<3 норм), сухость кожи
14	Жен.	10,7	160	44	147,25	01.06.2025	7	Да	Сухость кожи и слизистых оболочек при использовании повышенной дозы
15	Жен.	8,1	122	28	26,81	15.11.2025	1	Нет	Нет

Примечание. Н. д. – нет данных. КС – коленные суставы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Общий объем ГО, показатели CAJIS, CHAQ у 8 пациентов с ФОП, получающих ПБТ более 12 мес
Table 4. Total HO volume and CAJIS and CHAQ scores in 8 patients with FOP receiving PVT for more than 12 months

№ пациента	Возраст на момент назначена ПБТ, мес	Длительность лечения, мес	Объем ГО, В1	CAJIS, В1	CHAQ, В1	Объем ГО, В2	CAJIS, В2	CHAQ, В2
1	168	32	49,7	9	2	53,79	10	2,25
2	122	27	271,2	7	1,875	271,4	7	1,875
3	215	29	622,65	16	2,5	622,8	13	2,5
4	172	24	710,0	11	2,5	711,5	11	2
5	122	25	56,69	4	1,875	60,55	6	1,625
6	132	22	46,9	10	1,625	47,2	10	1,625
7	163	32	297,13	6	1,875	297,4	6	1,75
8	155	20	182,1	11	2,625	182,1	11	2,625

Примечание. В1 — визит 1; В2 — визит 2.

Таблица 5. Медиана и средние значения общего объема ГО и показателей CAJIS, CHAQ у пациентов с ФОП (n=8)
Table 5. Median and mean values of total HO volume and CAJIS and CHAQ scores in patients with FOP (n=8)

Показатель	Исходно	Через 12 мес
Общий объем ГО, см ³ : Me [25-й; 75-й перцентили] M (min-max)	226,7 [54,9; 378,51] 279,5 (46,9–710,0)	226,7 [58,8; 378,51] 280,5 (46,9–710,0)
Общий счет по CAJIS: Me [25-й; 75-й перцентили] M (min-max)	9,5 [6,75; 11,0] 9,25 (4–16)	10,0 [6,7; 11,0] 9,25 (4–13)
Общий счет по CHAQ: Me [25-й; 75-й перцентили] M (min-max)	1,94 [1,88; 2,5] 2,1 (1,625–2,625)	1,94 [1,84; 2,3] 2,0 (1,625–2,625)

ПБТ. У 11 возникли изменения кожи легкой степени тяжести — сухость, хейлит и кратковременный зуд. У 4 больных, получавших ПБТ в повышенной дозе (при режиме «вспышки»), зарегистрированы более значимые кожные проявления по типу «ретиноидного дерматита» с эритемой, шелушением с выраженным зудом, регрессировавшие после коррекции дозы препарата и применения эмолентов. У 3 пациентов отмечались кратковременные диспепсические явления (тошнота, диарея, рвота), купировавшиеся самостоятельно. У 1 больной с коморбидным ожирением 3-й степени и жировым гепатозом выявлено кратковременное повышение (<3 норм) уровня аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы. Еще у 1 пациентки 17,5 лет, исходно не получавшей ТОФА, в течение первого месяца терапии ПБТ развилось обострение артрита, подтвержденное данными УЗИ и магнитно-резонансной томографии суставов, возможно, в рамках естественного течения заболевания при поздней (после 15-летнего возраста) манифестации клинических проявлений ФОП либо вследствие опосредованного противовоспалительного эффекта ретиноидов. После добавления к терапии ТОФА было достигнуто уменьшение проявлений артрита.

На фоне лечения измеряли показатели линейного роста исходно и после 12 мес терапии. Средний рост при исходном визите составил $155,43 \pm 11,2$ см, через 12 мес — $158,45 \pm 10,6$ см, среднегодовой прирост роста — $3,025 \pm 2,4$ см/год, что свидетельствует об отсутствии значимого подавления роста на фоне терапии ПБТ. Показатели роста соот-

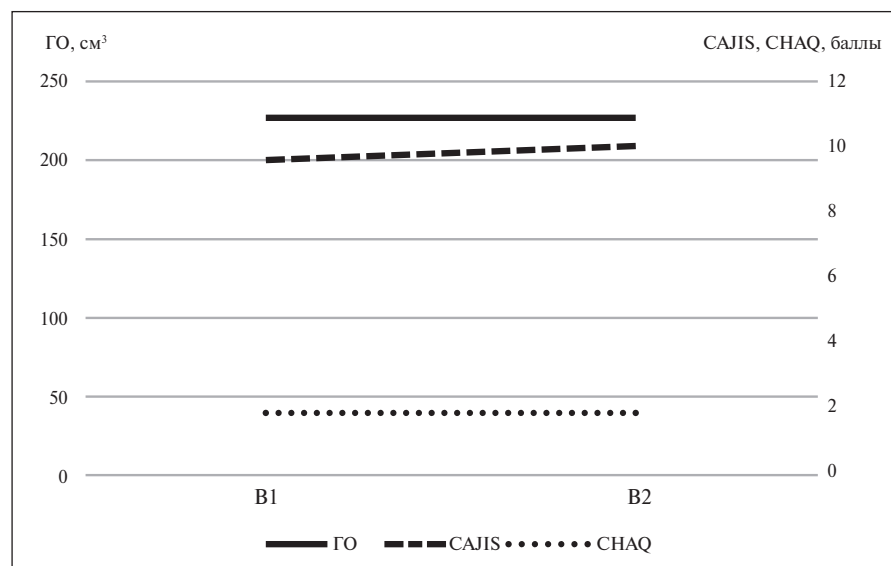


Рис. 2. Динамика медианы показателей общего объема ГО, CAJIS, CHAQ в течение 12 мес лечения ПБТ

Fig. 2. Changes in the median total HO volume, CAJIS, and CHAQ over 12 months of PVT therapy

ветствовали возрастным нормативам для данной возрастной группы (средний Z-score: $-0,42 \pm 0,85$), что указывает на отсутствие негативного влияния ПВТ на линейный рост пациентов при использовании в указанных дозах. Персонализированные данные, отражающие динамику роста, представлены в табл. 6.

Обсуждение. Настоящая работа включает всех российских пациентов с ФОП, которым проводилась терапия ПВТ, и на сегодняшний день является единственной в мире публикацией, посвященной реальной клинической практике его применения. Путь получения доказательств эффективности ПВТ оказался непростым, поскольку специфика развития заболевания и его исключительная редкость осложняли выбор методологии клинического исследования с определением первичных и вторичных конечных точек в рамках классического рандомизированного плацебо-контролируемого дизайна [6]. Изменение дизайна на открытый режим в исследовании фазы III MOVE и проведение параллельного исследования пациентов с естественным течением заболевания (NHS) в качестве группы сравнения позволили доказать эффективность ПВТ в отношении торможения роста новых ГО. Следует подчеркнуть, что у 29% пациентов, получавших ПВТ, было зафиксировано уменьшение объема ГО, тогда как в группе естественного течения такая динамика отмечалась только в 5% случаев, хотя эти показатели изначально не входили в критерии эффективности в конечных точках исследования. Целесообразно отметить, что российские центры не были включены в программу международных клинических исследований, несмотря на наши неоднократные обращения к их организаторам, тем не менее несколько российских пациентов по инициативе пациентской организации являлись участниками исследования естественного течения ФОП [9]. Это позволяет нам с уверенностью использовать опубликованные данные указанного наблюдательного исследования для сопоставления с полученными нами результатами, осо-

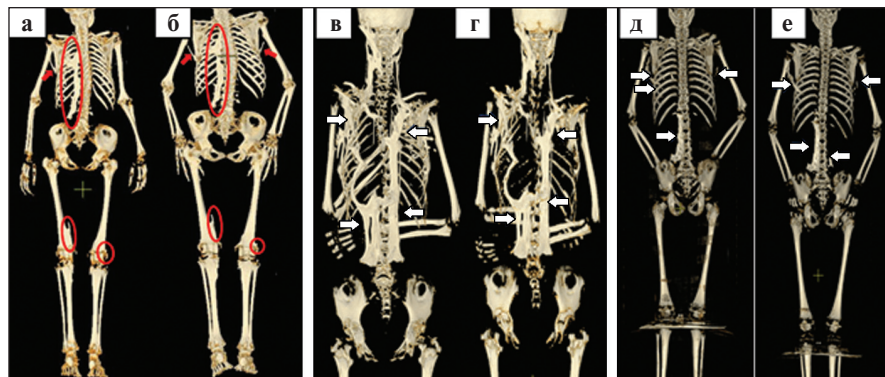


Рис. 3. Оценка общего объема ГО по данным НДКТ всего тела на фоне терапии ПВТ у пациентов № 1, 2 и 5 исходно (а, в, д) и через 12 мес (б, г, е).

Пациент № 1, 14 лет: а – $49,7 \text{ см}^3$, б – $53,79 \text{ см}^3$. Пациент № 2, 11 лет: в – $271,2 \text{ см}^3$, г – $271,4 \text{ см}^3$. Пациент № 5, 10 лет: д – $56,69 \text{ см}^3$, е – $60,55 \text{ см}^3$.
Fig. 3. Assessment of total HO volume based on whole-body LDCT during PVT therapy in patients № 1, 2, and 5 at baseline (a, в, д) and after 12 months (б, г, е). Patient № 1, 14 years: а – $49,7 \text{ см}^3$, б – $53,79 \text{ см}^3$. Patient № 2, 11 years: в – $271,2 \text{ см}^3$, г – $271,4 \text{ см}^3$. Patient № 5, 10 years: д – $56,69 \text{ см}^3$, е – $60,55 \text{ см}^3$.

бенно в части прогнозируемого прироста объема ГО по данным НДКТ.

Наши предварительные результаты применения ПВТ оказались весьма обнадеживающими и в целом сопоставимыми с данными исследования MOVE. Так, у одной пациентки 14 лет, начавшей терапию ПВТ в 2023 г., прирост ГО составил всего $2,73 \text{ см}^3$ (с $49,7$ до $53,79 \text{ см}^3$) за 1,5 года, а у другого пациента через 10 лет после начала применения ПВТ прирост ГО равнялся $4,95 \text{ см}^3/\text{год}$, что оказалось значительно ниже темпов прироста ГО до начала терапии (очень быстрый рост объема ГО с $1,234$ до $56,69 \text{ см}^3$ за 9 мес). Проведенный анализ показал, что назначение ПВТ позволяет затормозить скорость прироста ГО у пациентов с ФОП. У пациентов с исходным объемом ГО $<100 \text{ см}^3$ отмечалась их стабильность или умеренное увеличение объема (в среднем $+7,5\%$), а у пациентов с исходным объемом ГО $>200 \text{ см}^3$ – полная стабилизация процесса (отсутствие прироста). В отличие от исследования MOVE, в котором оценивался прирост новой гетеротопической оссификации, в наших наблюдениях анализировался общий объем ГО, а полученные

Таблица 6. Динамика показателей линейного роста у пациентов с ФОП, получающих ПВТ
Table 6. Changes in linear growth parameters in patients with FOP receiving PVT

№ пациента	Пол	Возраст на момент назначения ПВТ, годы	Рост на момент назначения ПВТ, см	Рост после 12 мес терапии ПВТ, см	Рост после 24 мес терапии ПВТ, см
1	Жен.	14,0	161,0	161,0	161,0
2	Жен.	10, 2	147,0	153,0	155,0
3	Муж.	17,9	180,0	182,0	182,0
4	Жен.	14,3	150,0	152,0	152,0
5	Муж.	10,2	144,0	149,6	—
6	Жен.	11,0	156,0	159,0	—
7	Жен.	13,6	150,0	150,0	—
8	Муж.	12,9	155,0	161,0	—

нами результаты продемонстрировали даже большую эффективность в отношении снижения темпов прогрессирования ГО, чем в международном исследовании MOVE. Мы полагаем, что это может быть связано с комбинированной терапией, применяемой у всех наших пациентов. Синергический эффект двух препаратов, воздействующих на разные этапы патогенеза ФОП (ретиноидный путь и JAK/STAT-зависимое воспаление), вероятно, обеспечивает более выраженное торможение прогрессирования ГО, что наводит на мысль о потенциальных преимуществах комбинированной терапии для пациентов с ФОП. Важно отметить, что наибольшей эффективности ПВТ и сохранения функциональных возможностей пациентов закономерно можно достичь при раннем начале терапии, на стадиях, опережающих формирование массивных ГО. Динамический анализ CAJIS показал преимущественную стабилизацию показателей, однако у отдельных пациентов фиксировались изменения в обе стороны — как снижение значений CAJIS (улучшение), так и их повышение. Параметры CHAQ при стабильных показателях общего объема ГО у большинства пациентов оставались неизменными, при этом в части случаев наблюдались небольшие разнонаправленные сдвиги (как улучшение, так и ухудшение), что может отражать влияние боли, активности ФОП, ограничения подвижности и бытовой активности в конкретные периоды, не всегда совпадающие с моментами заполнения опросника. В целом можно отметить, что показатели CAJIS/CHAQ демонстрировали преимущественно стабильный функциональный статус с умеренной индивидуальной вариабельностью.

Одним из важных аспектов безопасности терапии ретиноидами, широко обсуждаемым в литературе, является потенциальное ускорение закрытия зон роста в костях. В наших наблюдениях не выявлено значимого отрицательного влияния ПВТ на динамику линейного роста пациентов подросткового возраста. У 7 (87,5%) из 8 пациентов в период терапии сохранялся прирост роста (средний прирост — $0,8 \pm 0,3$ см/год), а у одного мальчика, начавшего лечение ПВТ в возрасте 10 лет, в течение первого года рост увеличился на 5 см, а за 2 года — суммарно на 8 см. Это указывает на отсутствие выраженного подавляющего эффекта ПВТ на ростовые зоны при используемых дозах. Уникальный опыт нашего центра, включающий наблюдение 65 пациентов с ФОП, большинство из которых в настоящее время достигли взрослого возраста, свидетельствует о том, что это заболевание нередко ассоциируется с высокорослостью, а периоды максимального прогрессирования ГО совпадают с периодами линейного роста, при этом крупные ГО, поражающие несколько сегментов

опорно-двигательного аппарата, являются ведущей причиной грубых деформаций тела.

Немаловажное значение для интерпретации результатов нашего исследования имеет характер сопутствующей терапии. У всех больных наряду с ПВТ применялась противовоспалительная терапия, что соответствует реальной клинической практике ведения пациентов с активным течением ФОП. С учетом патогенеза заболевания [11] целесообразно рассматривать полученные результаты как отражение комплементарного влияния двух направлений терапии. При этом таргетная противовоспалительная терапия потенциально могла способствовать снижению частоты и/или выраженности «вспышек», а ПВТ за счет воздействия на поздние этапы эндохондрального костеобразования — стабилизации объема ГО, что и нашло отражение в минимизации прироста суммарного объема ГО по данным серийной НДКТ у большинства пациентов. Принимая во внимание дизайн исследования, малый размер выборки и отсутствие контрольной группы, выделить количественный вклад каждого компонента терапии невозможно, но следует учитывать, что применение ТОФА почти у всех пациентов предшествовало назначению ПВТ и не противоречило необходимости использования последнего. Тем не менее сама структура наблюдаемого эффекта (преимущественная стабильность суммарного объема ГО при умеренной вариабельности функциональных шкал) поддерживает клиническую гипотезу, исходящую из того, что контроль воспалительной фазы «вспышек» и блокирование эндохондрального окостенения могут взаимно усиливать друг друга, формируя практическую стратегию ведения пациентов с активной ФОП.

Заключение. Результаты наблюдательного исследования, посвященного применению ПВТ, позволяют сделать вывод о возможности торможения с его помощью прогрессирования гетеротопической оссификации у пациентов с ФОП. С учетом патогенеза заболевания представляется обоснованным рассматривать стратегию комбинированного применения ПВТ и ТОФА как синергическую мультитаргетную модель терапии.

Благодарности

Авторы выражают признательность за помощь в обследовании пациентов заведующему отделением лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Л.М. Бланку, сотрудникам ФГБНУ «Медико-генетический центр им. акад. Н.П. Бочкова» — научному сотруднику А.О. Боровикову, д.м.н., заведующей лабораторией молекулярно-генетической диагностики О.А. Шагиной, врачу-генетику И.Г. Сермягиной, врачам лечебно-профилактических учреждений, в которых наблюдались пациенты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. *Dis Model Mech*. 2012 Nov;5(6):756-62. doi: 10.1242/dmm.010280.
- Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Dec 1;6:80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80.
- Антелава ОА, Никишина ИП, Гусева ИА и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. Русский медицинский журнал. 2015;23(7):415-420.
- Antelava OA, Nikishina IP, Guseva IA, et al. Progressive ossifying fibrodysplasia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(7):415-420. (In Russ.).
- Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP*. 2024;(3):1-159.
- Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, et al. Medical guidelines for fibrodysplasia ossificans progressiva. *JBM R Plus*. 2025 Sep 19;9(11):ziaf150. doi: 10.1093/jbmrlp/ziaf150.
- Pignolo RJ, Baujat G, Hsiao EC, et al. Palovarotene for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): results of a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial.

- J Bone Miner Res.* 2022 Oct;37(10):1891-1902. doi: 10.1002/jbmr.4655.
7. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02279095>
8. Pignolo RJ, Hsiao EC, Al Mukaddam M, et al. Reduction of new heterotopic ossification in the open-label, phase 3 MOVE trial of palovarotene for fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res.* 2023 Mar;38(3):381-394. doi: 10.1002/jbmr.4762.
9. Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, et al. Natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: cross-sectional analysis of annotated baseline phenotypes. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 3;14(1):98. doi: 10.1186/s13023-019-1068-7.
10. Nikishina IP, Arsenyeva SV, Matkava VG, et al. Successful experience of tofacitinib treatment in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023 Aug 29;21(1):92. doi: 10.1186/s12969-023-00856-1.
11. Diolintzi A, Pervin MS, Hsiao EC. Immunologic aspects in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Biomolecules.* 2024 Mar 16;14(3):357. doi: 10.3390/biom14030357.
12. Никишина ИП, Маткава ВГ, Арсеньева СВ и др. Первый российский опыт применения паловаротена для лечения фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: два клинических наблюдения. *Педиатрическая фармакология.* 2025; 22(1):19-30.
13. Nikishina IP, Matkava VG, Arsen'eva SV, et al. The first Russian experience of using palovarotene for the treatment of ossifying progressive fibrodysplasia: two clinical observations. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2025;22(1):19-30. (In Russ.).
14. Кузьмина НН, Никишина ИП, Шайков АВ и др. Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артрититами. *Научно-практическая ревматология.* 2002; (1):40-44.
15. Kuz'mina NN, Nikishina IP, Shaikov AV, et al. Russian adapted version of questionnaires for assessing the quality of life and health status of children with juvenile chronic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2002;(1):40-44. (In Russ.).
16. Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone.* 2017 Aug;101:123-128. doi: 10.1016/j.bone.2017.04.015.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.11.2025/19.01.2026/22.01.2026

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 research project № 1021051302580-4.

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

Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Маткава В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3815-0608>

Арсеньева С.В. <https://orcid.org/0000-0001-9803-0221>

Гасымов Э.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6430-9590>

Клинические особенности и прогностические факторы, связанные с нейropsychическими проявлениями системной красной волчанки у пациентов кыргызской популяции

Койлубаева Г.М.¹, Лисицына Т.А.², Асеева Е.А.², Соловьев С.К.²,
Глухова С.И.², Ли́ла А.М.^{2,3}

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Поражение нервной системы (НС) при системной красной волчанке (СКВ) включает гетерогенный спектр неврологических и психических синдромов, являющихся одними из наиболее тяжелых проявлений заболевания с высоким риском летального исхода.

Цель исследования — определить клинические характеристики и прогностические факторы нейropsychических проявлений СКВ (НПСКВ) у пациентов кыргызской популяции.

Материал и методы. В исследование включено 800 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, наблюдавшихся в клинике Национального центра кардиологии и терапии (НЦКиТ) им. акад. Мирсаида Миррахимова с января 2012 г. по декабрь 2024 г. Диагностика НПСКВ проводилась согласно модифицированным классификационным критериям ACR 2001 г. Нейрофизиологическое обследование включало электроэнцефалографию, эхоэнцефалографию и электронейромиографию. Структурная нейровизуализация головного мозга выполнялась с помощью магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии.

Результаты и обсуждение. Распространенность НПСКВ в кыргызской когорте составила 41%. Пациенты с НПСКВ отличались более высокой частотой острого варианта течения СКВ (41,2%; $p=0,006$) с очень высокой активностью ($p=0,0001$) и необратимым повреждением органов (индекс повреждения — ИП >0 выявлен в 27,4% случаев; $p<0,001$). Тяжелая депрессия (18,5%), полиневропатия (7,5%) и психоз (6,6%) были наиболее распространенными вариантами НПСКВ. Независимыми предикторами развития НПСКВ явились высокая активность СКВ, острый вариант течения, активный волчаночный нефрит (ВН), поражение органов дыхания, высокая легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), лихорадка, серозит, высокое значение ИП и гипоккомплементемия по C4.

Заключение. НПСКВ в кыргызской когорте обнаружены у 41% больных и в 40% случаев являлись первыми симптомами заболевания, что может затруднять диагностику СКВ. Тяжелая депрессия (18,5%), полиневропатия (7,5%) и психоз (6,6%) были наиболее распространенными вариантами НПСКВ. Среди независимых предикторов развития НПСКВ выделены высокая активность, острый вариант течения СКВ, активный ВН, поражение органов дыхания, высокая ЛАГ, лихорадка, серозит, высокое значение ИП и гипоккомплементемия по C4.

Ключевые слова: кыргызская когорта; системная красная волчанка; нейropsychические проявления; активность; предикторы.

Контакты: Гулазык Маликовна Койлубаева; makmal@rambler.ru

Для цитирования: Койлубаева ГМ, Лисицына ТА, Асеева ЕА, Соловьев СК, Ли́ла АМ. Клинические особенности и прогностические факторы, связанные с нейropsychическими проявлениями системной красной волчанки у пациентов кыргызской популяции. Современная ревматология. 2026;20(1):80–89. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-80-89>

Clinical features and prognostic factors associated with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus in patients of the Kyrgyz population

Koilubaeva G.M.¹, Lisitsyna T.A.², Aseeva E.A.², Solovyev S.K.²,
Glukhova S.I.², Lila A.M.^{2,3}

¹National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹3, Togolok Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Nervous system (NS) involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) comprises a heterogeneous spectrum of neurological and psychiatric syndromes and represents one of the most severe disease manifestations, associated with a high risk of mortality.

Objective: *to identify clinical characteristics and prognostic factors associated with neuropsychiatric manifestations of SLE (npSLE) in patients of the Kyrgyz population.*

Material and methods. *The study included 800 patients with a confirmed diagnosis of SLE who were followed at the clinic of the National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov from January 2012 to December 2024. Diagnosis of npSLE was performed according to the modified ACR 2001 classification criteria. Neurophysiological evaluation included electroencephalography, echoencephalography, and electroneuromyography. Structural neuroimaging of the brain was performed using magnetic resonance imaging and/or computed tomography.*

Results and discussion. *The prevalence of npSLE in the Kyrgyz cohort was 41%. Patients with npSLE were characterized by a higher frequency of acute disease course (41.2%; $p=0.006$), very high disease activity ($p=0.0001$), and irreversible organ damage (damage index >0 identified in 27.4% of cases; $p<0.001$). Severe depression (18.5%), polyneuropathy (7.5%), and psychosis (6.6%) were the most common npSLE manifestations. Independent predictors of npSLE development included high SLE activity, acute disease course, active lupus nephritis, respiratory system involvement, severe pulmonary arterial hypertension, fever, serositis, high damage index values, and C4 hypocomplementemia.*

Conclusion. *npSLE were identified in 41% of patients in the Kyrgyz cohort and represented the one of the first manifestations of the disease in 40% of cases, which may complicate the diagnosis of SLE. Severe depression (18.5%), polyneuropathy (7.5%), and psychosis (6.6%) were the most frequent npSLE variants. Independent predictors of npSLE included high disease activity, acute SLE course, active lupus nephritis, respiratory involvement, severe pulmonary arterial hypertension, fever, serositis, high damage index, and C4 hypocomplementemia.*

Keywords: *Kyrgyz cohort; systemic lupus erythematosus; neuropsychiatric manifestations; disease activity; predictors.*

Contact: *Gulazyk Malikovna Koilubaeva; makmal@rambler.ru*

For citation: *Koilubaeva GM, Lisitsyna TA, Aseeva EA, Solovyev SK, Glukhova SI, Lila AM. Clinical features and prognostic factors associated with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus in patients of the Kyrgyz population. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(1):80–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-80-89>*

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]. Нейропсихические проявления СКВ (НПСКВ) включают гетерогенный спектр неврологических и психических синдромов. Термин «нейропсихические проявления системной красной волчанки» был предложен ACR (American College of Rheumatology) в 1999 г., является общепринятым и подразумевает неврологические синдромы, связанные с поражением центральной (ЦНС), периферической (ПНС) и вегетативной (автономной) нервной системы (НС), встречающиеся у пациентов с СКВ, другие возможные причины которых исключены [2]. Тогда же ACR разработала номенклатуру НПСКВ, которая содержит определения 19 неврологических и психических синдромов, встречающихся у больных СКВ: 12 относятся к поражению ЦНС и 7 — к поражению ПНС. Эти классификационные критерии были предназначены для облегчения и повышения эффективности клинических исследований, обеспечения возможности сравнения между различными когортами и многоцентровыми исследованиями, они не являются диагностическими [2]. В 2001 г. Н. Ainiola и соавт. [3] в популяционном исследовании оценили валидность критериев НПСКВ ACR 1999 г. и предложили их модифицированную версию, в которую не вошли незначительные или распространенные проявления, такие как головная боль, тревожные расстройства, легкие расстройства настроения, легкие когнитивные нарушения (КН) и полиневропатия без электрофизиологического подтверждения. Исключение этих проявлений позволило увеличить специфичность диагностических критериев НПСКВ с 46 до 93%. В итоге оставлены 17 нейропсихических синдромов, более четко патогенетически связанных с СКВ.

Поражение НС у африканцев и азиатов встречается чаще, чем у представителей европеоидной расы, у которых НПСКВ, как правило, протекают тяжелее [4]. Из-за неоднородности исследований частота НПСКВ варьируется от 6 до 95%, что связано с различиями в размерах выборки, продолжительности и характере исследования (ретроспективное/проспективное), с высокой вариабельностью и неспецифичностью симптомов поражения НС, этнической принадлежностью и регионом проживания пациентов, а также с различиями в представлении данных — многие авторы описывают встречаемость отдельных НПСКВ не в общей когорте больных СКВ, а только у пациентов с НПСКВ или как долю того или иного НП среди всех выявленных НПСКВ. Только 13–38% случаев всех НП, диагностированных у больных СКВ, авторы определенно связывают с основным заболеванием [4–7]. Примерно у 30% пациентов НПСКВ могут быть первым клиническим симптомом заболевания при отсутствии вовлечения других органов и систем и считаются плохим прогностическим фактором, определяющим высокую частоту летального исхода [8, 9]. Более того, поражение НС со стертыми клиническими проявлениями часто остается нераспознанным из-за отсутствия единого «золотого стандарта» диагностики, что диктует необходимость выделения специфических нейровизуализационных, серологических и церебральных маркеров НПСКВ [10, 11].

Цель исследования — определить клинические характеристики и прогностические факторы НПСКВ в кыргызской популяции.

Материал и методы. В когортное проспективное исследование включено 800 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, соответствовавших классификационным критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [12], наблюдавшихся в клинике Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова

при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики (НЦКиТ) с января 2012 г. по декабрь 2024 г. Пациентов включали на разных этапах исследования по мере первичного амбулаторного обследования и/или госпитализации в НЦКиТ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при НЦКиТ в 2012 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: достоверный диагноз СКВ; возраст 18 лет и старше; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Для сравнительной оценки клинико-лабораторных показателей и прогностических факторов НПСРБВ больные были разделены на две группы: с НПСРБВ и без таковых. Всем пациентам проведено общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Вариант течения СКВ по характеру дебюта заболевания верифицировался согласно классификации В.А. Насоновой (1972) [13] как острый, подострый или хронический. Активность СКВ оценивали по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index в модификации 2K): 0 — нет активности, 1–5 — низкая, 6–10 — средняя, 11–19 — высокая и >20 баллов — очень высокая активность [14] и BILAG-2004 (British Isles Lupus Assessment Group 2004 index), который позволяет определять степень вовлеченности 9 систем органов за предшествующие 28 дней путем градации от А до Е [15].

Диагностика НПСРБВ проводилась в соответствии с модифицированными классификационными критериями ACR 2001 г. [3]. В данной классификации выделено 10 синдромов поражения ЦНС и 7 — ПНС (табл. 1), включая 4 психических (делирий, КН, депрессия и психоз) и 6 неврологических (асептический менингит, цереброваскулярная болезнь — ЦВБ, — демиелинизирующий синдром — ДС, — хорея, миелопатия и судорожное расстройство), характеризующих поражение ЦНС.

Неврологические и психические расстройства диагностировались неврологом и психиатром согласно МКБ-10. Нейрофизиологическое исследование включало электроэнцефалографию (ЭЭГ), эхоэнцефалографию (ЭхоЭГ) и электронейромиографию (ЭНМГ). Структурная нейрови-

зуализация головного мозга проводилась с помощью магнитно-резонансной (МРТ) и/или компьютерной (КТ) томографии. Для выявления КН использовалась краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [16]. Для скрининга депрессивного расстройства применялась госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [17]: ≥ 11 баллов по каждой из подшкал — клинически выраженная тревога/депрессия; 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия и 0–7 баллов — норма. Выраженность депрессии определяли с помощью шкалы Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) [18]. Для оценки необратимых повреждений органов, связанных с СКВ, использовали индекс повреждения (ИП), предложенный группой SLICC/ACR (SLICC/ACR Damage Index) [19]: отсутствие повреждений — 0 баллов, низкий ИП — 1 балл, средний — от 2 до 4 баллов, высокий — >4 баллов. Диагноз волчаночного нефрита (ВН) устанавливали по критериям ACR 2004 г. [20]. Клинико-лабораторные проявления ВН оценивали с помощью клинической классификации И.Е. Тареевой 1976 г. [21]. Для выявления степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и выраженности протеинурии применялась классификация хронической болезни почек (ХБП) по KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2013 г. [22].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США) и SPSS, 23 версия (IBM, США). Для проверки соответствия количественных показателей нормальному закону распределения использован критерий Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, переменные с распределением, отличным от нормального, — в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). При соответствии нормальному закону распределения сравнение проводилось с помощью критерия Стьюдента, в противном случае — по критерию Манна–Уитни. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 , двусторонних критериев Фишера и Пирсона с поправкой Йетса. Независимые прогностические факторы развития НПСРБВ опреде-

Таблица 1. Модифицированные классификационные критерии НПСРБВ 2001 г. [3]
Table 1. Modified classification criteria for npSLE, 2001 [3]

Поражение ЦНС	Поражение ПНС
1. Асептический менингит	1. ОВДП (синдром Гийена–Барре)
2. ЦВБ	2. Автономное (вегетативное) расстройство
3. Депрессивное расстройство	3. Мононевропатия (одиночная/множественная)
4. Двигательные расстройства (хорея)	4. Миастения (myasthenia gravis)
5. Миелопатия	5. Невропатия ЧМН
6. Судорожное расстройство	6. Плексопатия
7. Острое помрачение сознания (делирий)	7. Полиневропатия (подтвержденная ЭНМГ)
8. КН (умеренные и выраженные)	
9. Тяжелая депрессия	
10. Психоз	

Примечание. ОВДП — острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия; ЧМН — черепно-мозговые нервы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Частота и спектр НП у пациентов с СКВ в кыргызской когорте, n (%)

Table 2. Frequency and spectrum of neuropsychiatric manifestations in patients with SLE in the Kyrgyz cohort, n (%)

НПСКВ	Частота НП у больных СКВ в целом (n=800)	Частота различных НП у больных с НПСКВ (n=328)	Частота различных НП среди всех выявленных НПСКВ (n=357)
Поражение ЦНС			
Асептический менингит	1 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,28)
ЦВБ	8 (1,0)	8 (2,4)	8 (2,2)
ДС	3 (0,4)	3 (0,9)	3 (0,8)
Двигательные расстройства (хорея)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Миелопатия	13 (1,6)	13 (4,0)	13 (3,6)
Судорожное расстройство	28 (3,5)	28 (8,5)	28 (7,8)
Острое помрачение сознания (делирий)	5 (0,6)	5 (1,5)	5 (1,4)
КН (умеренные и выраженные)	9 (1,1)	9 (2,7)	9 (2,5)
Тяжелая депрессия	148 (18,5)	148 (45,1)	148 (41,5)
Психоз	53 (6,6)	53 (16,2)	53 (14,8)
<i>Всего</i>	268 (33,5)	268 (81,7)	268 (75,1)
Поражение ПНС			
ОВДП (синдром Гийена—Барре)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Автономное (вегетативное) расстройство	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Мононевропатия (одиночная/множественная)	25 (3,1)	25 (7,6)	25 (7)
Миастения (myasthenia gravis)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Невропатия ЧМН	4 (0,5)	4 (1,2)	4 (1,1)
Плексопатия	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Полиневропатия (подтвержденная ЭНМГ)	60 (7,5)	60 (18,3)	60 (16,8)
<i>Всего</i>	89 (11,1)	89 (27,1)	89 (24,9)

лялись с помощью многомерного логистического регрессионного анализа пошаговым обратным подходом (backward Wald) с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Поражение НС диагностировано у 328 (41%) из 800 пациентов с СКВ. Из 17 синдромов НПСКВ выявлено 12. Такие НП, как хорея, ОВДП, автономное вегетативное расстройство, плексопатия и миастения (myasthenia gravis) в кыргызской когорте не встречались. В то же время у 328 пациентов выявлено 357 различных проявлений НПСКВ, 268 (75,1%) из них были связаны с поражением ЦНС и 89 (24,9%) — ПНС (табл. 2).

У 214 (79,9%) из 268 пациентов с поражением ЦНС выявлено 1 НП, у 40 (14,9%) — 2, а у 14 (5,2%) от 3 до 4. У 131 (40%) из 328 пациентов с НПСКВ нейропсихические симптомы были первыми проявлениями СКВ и у 74 (22,6%) из них — единственным симптомом СКВ в дебюте. У 57 (17,4%) из 328 пациентов заболевание дебютировало остро, с сочетанного поражения ЦНС и почек.

Наиболее частым поражением ЦНС в кыргызской когорте была тяжелая депрессия, которая по опроснику HADS (подшкала D — Depression) зарегистрирована у 148 пациентов, что составило 18,5% всех больных СКВ, 45,1% пациентов с НПСКВ и 41,5% всех выявленных НП. Вторым по частоте был психоз, основными проявлениями которого были зрительные и слуховые галлюцинации. Психоз диагностирован у 53 пациентов, или 6,6% всех больных СКВ, 16,2% пациентов с НПСКВ и 14,8% всех выявленных НП. Следующим по частоте были судорожные расстройства, среди которых преобладали генерализованные эпилептические приступы. Судорожные расстройства отмечались у 28 пациентов, что соответствовало 3,5% всех больных СКВ, 8,5% больных с НПСКВ и 7,8% всех синдромов НПСКВ. Миелопатия была

выявлена у 13 пациентов (1,6% всех больных, 4,0% пациентов с НПСКВ и 3,6% всех синдромов НПСКВ) и у 8 из них проявлялась нижним парапарезом и нарушением функции тазовых органов по типу задержки, у 3 — тетрапарезом с нарушением функции тазовых органов по типу задержки и еще у 2 — нижним парапарезом. Умеренными и выраженными КН страдали 9 пациентов (1,1% всех больных, 2,7% пациентов с НПСКВ и 2,5% всех синдромов НПСКВ). У 8 больных (1% всех больных, 2,4% пациентов с НПСКВ и 2,2% всех синдромов НПСКВ) диагностирована ЦВБ, у 3 из них с картиной острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому, а у 2 — по геморрагическому типу. Еще у 3 больных было выявлено преходящее нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Делирий, проявлявшийся острым нарушением сознания (снижением способности удерживать и переключать внимание, нарушением памяти, дезориентацией во времени, пространстве и собственной личности), наблюдался у 5 пациентов, что составило 0,6% всех больных, 1,5% пациентов с НПСКВ и 1,4% всех синдромов НПСКВ. ДС диагностирован у 3 пациентов (0,4% всех больных, 0,9% пациентов с НПСКВ и 0,8% всех синдромов НПСКВ), у 2 из них с признаками оптикомиелита. В 1 случае (0,1% от всех больных, 0,3% пациентов с НПСКВ и 0,28% всех синдромов НПСКВ) наблюдался асептический менингоэнцефалит.

Вовлечение ПНС в преобладающем большинстве случаев — у 60 пациентов (7,5% всех больных, 18,3% среди пациентов с НПСКВ и 16,8% всех синдромов НПСКВ) — характеризовалось дистальной полиневропатией (ДПНП) сенсомоторной (смешанной) формы верхних и нижних конечностей. Симптомы мононевропатии наблюдались у 25 больных (3,1% всех больных, 7,6% пациентов с НПСКВ и 7% всех синдромов НПСКВ). У 4 пациентов (0,5% всех больных, 1,2% пациентов с НПСКВ и 1,1% всех синдромов НПСКВ) имелось поражение ЧМН.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Сравнительная демографическая и клиническая характеристика пациентов с НПСКВ и без НПСКВ
Table 3. Comparative demographic and clinical characteristics of patients with and without npSLE

Показатель	Пациенты с НПСКВ (n=328)	Пациенты без НПСКВ (n=472)	p
Пол, n (%):			
женщины	295 (89,9)	440 (93,2)	0,76
мужчины	33 (10,1)	32 (6,8)	0,12
Национальность, n (%):			
кыргызы/азиаты/славяне	295 (90,0)/23 (7,0)/10 (3,0)	412 (87,3)/38 (8,0)/22 (4,7)	0,74
Возраст на момент госпитализации, годы, M±SD:			
в целом по группе	35,9±12,1	34,9±12,3	0,71
женщины	36,1±12,1	35,2±12,4	0,59
мужчины	34,5±11,6	32,4±9,2	0,19
Возраст дебюта СКВ, годы, M±SD:			
в целом по группе	31,7±12,1	30,2±12,1	0,97
женщины	31,8±12,1	30,3±12,3	0,84
мужчины	31,2±12,3	29,4±9,8	0,21
Длительность СКВ на момент госпитализации, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	19 [6; 72]	36 [9; 84]	0,002
Длительность СКВ на момент установления диагноза, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [4; 48]	13 [5; 48]	0,36
Характер течения СКВ, n (%):			
острое	135 (41,2)	132 (28,0)	0,006
подострое	105 (32,0)	176 (37,3)	0,31
хроническое	88 (26,8)	164 (34,7)	0,09
Активность СКВ по SLEDAI-2K, n (%):			
ремиссия	0,0	5 (1,1)	0,06
низкая	13 (4,0)	42 (8,9)	0,01
умеренная	63 (19,2)	166 (35,2)	0,0002
высокая	130 (39,6)	160 (33,9)	0,24
очень высокая	122 (37,2)	99 (21,0)	0,0001
Активность СКВ по BILAG-2004, n (%):			
А (высокая)	318 (97,0)	388 (82,2)	0,11
В (средняя)	9 (2,7)	61 (12,9)	<0,001
С (легкая)	1 (0,3)	15 (3,2)	0,005
D (нет в настоящий момент, но отмечалась активность в анамнезе)	0,0	8 (1,7)	0,02
ИП SLICC >0, n (%)	90 (27,4)	65 (13,8)	<0,001

В табл. 3. представлены исходные клинические характеристики пациентов в зависимости от вовлечения НС. В обеих группах (с НПСКВ и без них) преобладали женщины (89,9 и 93,2% соответственно) молодого возраста (в среднем 36,1±12,1 и 35,2±12,4 года) с небольшой длительностью заболевания (в среднем 1,5 и 3 года). На момент включения в исследование мужчины в группе без НПСКВ были существенно моложе женщин (32,4±9,2 и 35,2±12,4 соответственно; $p=0,04$), в то время как среди пациентов с НПСКВ мужчины и женщины были почти одного возраста (в среднем 34,5±11,6 и 36,1±12,1; $p=0,82$). У пациентов с НПСКВ статистически значимо чаще встречался острый вариант течения СКВ — у 135 (41,2%) против 132 (28%); $p=0,006$. На момент исходной госпитализации у больных с НПСКВ по сравнению с пациентами без НПСКВ по SLEDAI-2K статистически незначимо чаще выявлялась высокая: в 130 (39,6%) и 160 (33,9%) случаях соответственно ($p=0,24$) и значимо чаще — очень высокая активность СКВ: в 122 (37,2%) и 99 (21%) случаях ($p=0,0001$). Тогда как низкая и умеренная активность заболевания

значимо чаще регистрировалась у пациентов без НПСКВ: соответственно у 42 (8,9%) и 13 (4,0%), $p=0,01$ и у 166 (35,2%) и 63 (19,2%), $p=0,0002$. По BILAG-2004 значимой разницы в частоте высокой активности СКВ в группах не отмечено ($p=0,11$). В то же время легкая и средняя степень активности была более характерна для пациентов без НПСКВ ($p<0,05$). Необратимое повреждение органов у пациентов с НПСКВ выявлялось статистически значимо чаще, чем у больных без НПСКВ: соответственно у 90 (27,4%) и 65 (13,8%), $p<0,001$.

Согласно полученным данным, при наличии НПСКВ статистически значимо чаще, чем в их отсутствие, наблюдались лихорадка — соответственно у 167 (51,1%) и 178 (37,6%) пациентов, $p=0,02$; язвенно-некротический васкулит — у 99 (30,3%) и 102 (21,6%), $p=0,03$; миозит — у 15 (4,6%) и 9 (1,9%), $p=0,03$; поражение серозных оболочек — у 262 (79,9%) и 241 (51,1%), $p=0,0001$ и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — у 26 (8%) и 15 (3,2%), $p=0,005$ (табл. 4). При отсутствии значимых различий по общей частоте ВН у пациентов с НПСКВ чаще, чем у больных без НПСКВ, встречались тя-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений СКВ у пациентов с НПСРВ и без НПСРВ, n (%)
 Table 4. Comparative characteristics of clinical and laboratory manifestations of SLE in patients with and without npSLE, n (%)

Признак	Пациенты с НПСРВ (n=328)	Пациенты без НПСРВ (n=472)	p
Лихорадка	168 (51,2)	177 (37,5)	0,01
Алопеция	229 (69,8)	336 (71,2)	0,86
Кожно-слизистый синдром	322 (98,2)	426 (90,3)	0,41
Язвенно-некротический васкулит	99 (30,2)	102 (21,6)	0,03
Артрит	150 (45,7)	211 (44,7)	0,86
Миозит	15 (4,6)	9 (1,9)	0,03
Поражение серозных оболочек, в том числе:	262 (79,9)	241 (51,1)	0,0001
перикардит (адгезивный)	83 (25,3)	116 (24,6)	0,85
перикардит (экссудативный)	79 (24,1)	59 (12,5)	0,0004
плеврит (адгезивный)	95 (29,0)	60 (12,7)	<0,001
плеврит (экссудативный)	5 (1,5)	6 (1,3)	0,76
Поражение сердца	14 (4,3)	13 (2,8)	0,26
Миокардит	12 (3,7)	12 (2,5)	0,38
Эндокардит	2 (0,6)	0 (0)	0,09
Коронарит	0 (0)	1 (0,2)	0,41
Поражение ЖКТ	26 (8,0)	15 (3,2)	0,005
Волчаночный гепатит	21 (6,4)	15 (3,2)	0,04
Волчаночный мезентерит	3 (0,9)	0 (0)	0,03
Волчаночный энтероколит	1 (0,3)	0 (0)	0,23
Волчаночный острый панкреатит	1 (0,3)	0 (0)	0,23
АФС	17 (5,2)	13 (2,7)	0,09
ВН	158 (48,3)	181 (38,3)	0,08
Суточная протеинурия >500 мг/сут	108 (33,0)	123 (26,1)	0,12
БПГН	34 (10,4)	12 (2,5)	<0,001
ХБП:			
легкая (C1+C2)	75 (22,9)	126 (26,7)	0,34
умеренная (C3a+C3b)	39 (11,9)	40 (8,5)	0,14
тяжелая (C4+C5)	44 (13,4)	15 (3,2)	<0,001
Поражение органов дыхания	39 (11,9)	38 (8,1)	0,1
Пневмонит	20 (6,1)	18 (3,8)	0,15
ИПЛ	5 (1,5)	11 (2,3)	0,43
ЛАГ	8 (2,4)	7 (1,5)	0,34
ТЭЛА	4 (1,2)	2 (0,4)	0,2
Острый геморрагический альвеолит	1 (0,3)	0 (0)	0,23
ЯНЛТ	1 (0,3)	0 (0)	0,23
Гематологические нарушения	127 (38,7)	149 (31,6)	0,15
Кумбс-позитивная гемолитическая анемия	21 (6,4)	21 (4,4)	0,25
Лейкопения	29 (8,8)	32 (6,8)	0,32

Признак	Пациенты с НПСКВ (n=328)	Пациенты без НПСКВ (n=472)	p
Лимфопения	114 (34,8)	127 (26,9)	0,08
Тромбоцитопения	19 (5,8)	24 (5,1)	0,68
АНФ	187 (57,0)	298 (63,1)	0,39
Анти-дсДНК	240 (73,2)	311 (65,9)	0,35
Гипокомplementемия по C3	163 (49,7)	213 (45,1)	0,45
Гипокомplementемия по C4	175 (53,3)	245 (51,9)	0,82
Анти-SmD1	136 (41,5)	173 (36,6)	0,36
аФЛ, в том числе:	31 (9,4)	27 (5,7)	0,06
ВА	7 (2,1)	2 (0,4)	0,03
аКЛ IgG/IgM	25 (7,6)	25 (5,3)	0,21
аβ ₂ ГП1 IgG/IgM	12 (3,7)	9 (1,9)	0,14
Прямая реакция Кумбса	14 (4,3)	11 (2,3)	0,13

Примечание. АФС — антифосфолипидный синдром; ИПЛ — интерстициальное поражение легких; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ЯНЛТ — язвенно-некротический ларинготрахеит; АНФ — антинуклеарный фактор; анти-дсДНК — антитела к двуспиральной ДНК; аФЛ — антифосфолипидные антитела; аКЛ — антитела к кардиолипину; аβ₂ГП1 — антитела к β₂-гликопротеину 1.

желые формы ВН, в частности быстро прогрессирующий гломерулонефрит — БПГН: у 34 (10,4%) и 12 (2,5%) соответственно, $p < 0,001$ и тяжелые стадии ХБП: у 44 (13,5%) и 15 (3,2%), $p < 0,001$. Не выявлено различий по частоте поражения легких и гематологических нарушений в зависимости от вовлеченности НС ($p > 0,05$).

Различные иммунологические нарушения были характерны для всех 800 (100%) пациентов, включенных в исследование. При наличии НПСКВ статистически значимо чаще, чем без них, выявлялась позитивность по волчаночному антикоагулянту (ВА) — соответственно у 7 (2,1%) и (2) 0,4% пациентов, $p = 0,03$.

На момент включения в исследование пациенты с НПСКВ и без них не различались по частоте применения глюкокортикоидов (98,5 и 100% соответственно; $p = 0,9$), иммунодепрессантов (92 и 89,8%; $p = 0,8$) и ритуксимаба (1,2 и 0,6%; $p = 0,4$). Однако пациентам с НПСКВ значимо чаще ($p < 0,05$) назначался циклофосфамид — в 195 (59,5%) и 150 (31,7%) случаях и внутривенный иммуноглобулин — в 5 (1,5%) и 1 (0,2%) случаях.

Для определения независимых факторов риска развития НПСКВ применялся многомерный логистический регрессионный анализ с вычислением ОШ и 95% ДИ, а также коэффициента детерминации (R^2). Показано, что высокая активность по SLEDAI-2K, острый вариант течения СКВ, активный ВН с потерей белка > 500 мг/сут, поражение органов дыхания, серозных оболочек (плеврит/перикардит), высокая ЛАГ, лихорадка, высокий ИП и гипокомplementемия по C4 оказывают значимое влияние на развитие НПСКВ в кыргызской популяции больных (табл. 5).

Обсуждение. НПСКВ включают ряд неврологических и психических синдромов и могут варьироваться от едва заметной когнитивной дисфункции до делирия, судорожного расстройства и психоза [5]. По данным литературы, наиболее распространенными НПСКВ являются головная боль (12,2–70%), когнитивная дисфункция (6,6–80%) и депрессия (7,4–

65%) [6, 23, 24]. Судороги (1,1–36,2%), полиневропатия (1,5–28,3%) и ЦВБ (8–24,6%) занимают промежуточное положение, а психоз (0,6–12%), делирий (0,9–12%), миелопатия (0,9–3,9%), ДС (0,9–4,0%) и ОВДП (0,08–4,3%) встречаются значительно реже [25]. К самым редким НПСКВ относятся двигательные расстройства (0,3–6,4%), автономное вегетативное расстройство (0,08–3,3%), асептический менингит (0,3–2,7%), миастения (0,2–2,2%) и плексопатия (описано всего 3 случая) [6, 23–25].

Развитие НПСКВ предполагает комплексное участие нескольких патогенетических механизмов: дисфункции гематоэнцефалического барьера, нарушения нейроэндокринной регуляции, нейротоксического воздействия провоспалительных цитокинов и аутоантитело-зависимого повреждения нервных тканей на фоне гиперпродукции анти-дсДНК и их разновидности — антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (αNMDAR), антител к рибосомальному белку Р (анти-Rib-P), аФЛ, а также ишемии, обусловленной окклюзией сосудов НС [24, 26–28]. Преобладание тех или иных патогенетических механизмов определяет многообразие НПСКВ.

В настоящем исследовании были оценены частота и спектр поражений НС в соответствии с модифицированными классификационными критериями НПСКВ 2001 г. и проанализированы неблагоприятные факторы их развития в кыргызской популяции пациентов с СКВ. Частота НПСКВ в этой когорте составила 41% (у 328 из 800), что превышает таковую в китайских исследованиях 2014 г. — 4,3% [8] и 2008 г. — 12,2% [9], а также в работах P. Chiewthanakul и соавт. [29] — 13%, C.C. Mok и соавт. [30] — 19% и N. Kasitanon и соавт. [31] — 23%. Частота отдельных НПСКВ в нашем исследовании была сопоставима с представленной в литературе [6, 23–25]. Наиболее частыми НП синдромами в кыргызской когорте были тяжелая депрессия (18,5%), полиневропатия (7,5%) и психоз (6,6%). Как и в других когортах, редко встречалась миелопатия (1,6%) но, в отличие от данных литературы, у

кыргызских пациентов с СКВ реже диагностировались ЦВБ (1%), делирий (0,6%), ДС (0,4%), умеренные/выраженные КН (1,1%).

Если сопоставлять долю отдельных НПСКВ в общем количестве случаев НПСКВ ($n=357$) с данными других когортных исследований, то в кыргызской когорте встречаемость самого частого НПСКВ — выраженной депрессии — составила 41,5%, что близко к показателям индийской когорты (30%) [32], но выше, чем у пациентов с НПСКВ в Китае (19,7%) [9], Бангладеш (17%) [33] и Иране (5%) [34]. Частота психоза в нашей работе (14,8%) оказалась меньше таковой в Таиланде (22,3%) [29], Иране (26,4%) [34], Индии (75%) [32], Бангладеш (43%) [33] и больше, чем в Китае (11,3%) [35].

В работе W. Geng и соавт. [36], в которой оценивались только психические проявления СКВ (делирий, психоз, депрессия и КН), преобладали пациенты с делирием (57,4%), а психоз выявлялся значительно реже (9,9%). Необходимо отметить, что симптомы психоза и делирия схожи, что затрудняет их диагностику врачом общей практики или ревматологом, поэтому принципиальное значение имеет своевременный осмотр пациента психиатром. Кроме того, последующее наблюдение этих пациентов психиатром также важно в связи с необходимостью исключения других возможных причин, например шизофрении, распознать которую при однократном осмотре во время острого состояния невозможно. Расхождения в частоте делирия и психоза в разных исследованиях могут быть обусловлены в первую очередь проблемами диагностики.

Частота КН в кыргызской когорте (2,5%) была значительно ниже, чем у пациентов из Ирана (11,6%) [34], Китая (12,3–24,8%) [9, 35], Индии (36%) [32] и Бангладеш (50%) [33]. Это может быть связано с различиями в методах диагностики КН, так как сравниваемые когорты были идентичны по полу, возрасту, длительности и степени активности СКВ. Кроме того, как правило, пациенты с КН редко предъявляли активные жалобы, а обследование всех пациентов, включенных в исследование, у невролога или психиатра было невозможно в условиях реальной клинической практики.

Доля судорожных расстройств среди всех НПСКВ в кыргызской когорте (7,8%) была в 3,9–6 раз меньше, чем в китайских когортах (30,5–47%) [8, 9]. У большинства наших пациентов среди поражений ПНС преобладали ДПНП (16,8% всех случаев НПСКВ) и моноевропатия (7% от всех случаев НПСКВ), что существенно превышало эти показатели в китайских — 3–5,4% [8, 9] и индийской — 4% [29] когортах. У кыргызских пациентов с НПСКВ значимо чаще ($p<0,05$), чем в отсутствие НПСКВ, выявлялись лихорадка, васкулит,

Таблица 5. Многомерный анализ независимых предикторов НПСКВ, $R^2=0,31$ ($n=328$)
Table 5. Multivariate analysis of independent predictors of npSLE, $R^2=0.31$ ($n=328$)

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Активность СКВ по SLEDAI-2K	1,047	1,000–1,097	0,04
Острый вариант течения	1,463	1,022–2,093	0,04
Поражение серозных оболочек	1,643	1,125–2,400	0,01
Протеинурия >500 мг/сут	1,922	1,284–2,876	0,001
Поражение органов дыхания	2,274	1,214–4,259	0,01
Систолическая ЛАГ	1,018	1,001–1,035	0,04
Лихорадка	1,446	0,997–2,099	0,05
ИП SLICC	1,628	1,216–2,180	0,001
С4-компонент комплемента	0,998	0,996–0,999	0,005

серозит, миозит, поражение ЖКТ, тяжелые формы ВН, а среди иммунологических нарушений — позитивность по ВА. Это указывает на более высокую активность и тяжелое течение СКВ в кыргызской когорте и сопоставимо с результатами других исследований [8, 32, 35].

Поскольку НП относятся к тяжелым синдромам СКВ и связаны с ростом инвалидности и смертности, очень важно определить факторы риска их развития на ранних стадиях заболевания [37]. В нашем исследовании наиболее вероятными предикторами развития НПСКВ являлись высокая активность СКВ по SLEDAI-2K ($p=0,042$), острый вариант течения болезни ($p=0,04$), активный ВН с потерей белка >500 мг/сут ($p=0,001$), поражение органов дыхания ($p=0,01$), серозных оболочек ($p=0,01$), лихорадка ($p=0,05$), гипокомплементемия по С4 ($p=0,005$), высокие ИП ($p=0,001$) и ЛАГ ($p=0,04$). Наши данные согласуются с результатами W. Geng и соавт. [36], которые отмечают значимое влияние активности по SLEDAI-2K на развитие НПСКВ у китайских пациентов, а также с данными W. Jiang и соавт. [38], которые указали в качестве важных прогностических факторов развития НП у детей с СКВ высокую активность по SLEDAI-2K, лихорадку, поражение ЖКТ и ряд специфических иммунологических маркеров (антинуклеарные антитела, анти-Rib-P, аКЛ IgG/IgM, $\alpha\beta_2$ ГП, IgG/IgM, анти-SSA и др.).

Заключение. НПСКВ в кыргызской когорте наблюдались у 41% больных и в 40% случаев являлись первыми симптомами заболевания, что может затруднять диагностику СКВ. Тяжелая депрессия (18,5%), полиневропатия (7,5%) и психоз (6,6%) были наиболее распространенными НП. Независимыми предикторами развития НПСКВ в кыргызской когорте явились высокая активность заболевания, острый вариант течения, активный ВН, поражение органов дыхания, высокая ЛАГ, лихорадка, серозит, высокий ИП и гипокомплементемия по С4.

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, Solov'ev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397-412. (In Russ.).
2. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.
3. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;45(5):419-23. doi:10.1002/1529-0131(200110)45:5<419.
4. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001 Aug 14;57(3):496-500. doi: 10.1212/wnl.57.3.496.
5. Tay SH, Mak A. Diagnosing and attributing neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: time to untie the Gordian knot? *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56 (suppl_1):i14-i23. doi: 10.1093/rheumatology/kew338.
6. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Aug;41(1):1-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001.
7. Sarwar S, Mohamed A, Rogers S, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A 2021 update on diagnosis, management, and current challenges. *Cureus*. 2021 Sep 14;13(9):e17969. doi: 10.7759/cureus.17969.
8. Wei FA, Zhenyuan ZH, Liangjing LU, et al. Clinical manifestations of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in Chinese patients. *Arch Rheumatol*. 2014;29(2):88-93. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2014.4051.
9. Zhou HQ, Zhang FC, Tian XP, et al. Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: analysis of 240 hospitalized patients. *Lupus*. 2008 Feb;17(2):93-9. doi: 10.1177/0961203307085671.
10. Govoni M, Hanly JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl5):v52-v62. doi: 10.1093/rheumatology/keaa404.
11. Zardi EM, Giorgi C, Zardi DM. Diagnostic approach to neuropsychiatric lupus erythematosus: what should we do? *Postgrad Med*. 2018 Aug;130(6):536-547. doi: 10.1080/00325481.2018.1492309.
12. Petri M, Orbai A, Alarson G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
13. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972.
- Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow: Meditsina; 1972.
14. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
15. Chee-Seng Y, Farewell V, Isenberg D. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48(6):691-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep064.
16. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Minimal state. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
17. Zigmund AS, Snath RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
18. Hamilton MA. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.
19. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The Development and initial validation of the Systemic lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):373-6.
20. Dooley M, Aranow C, Ginzler E. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):857-60. doi: 10.1191/0961203304lu2023oa.
21. Тареева ИЕ. Волчаночный нефрит. Москва: Медицина; 1976.
- Tareeva IE. Lupus nephritis. Moscow: Meditsina; 1976.
22. Inker L, Astor B, Fox C, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):713-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
23. Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*. 2014 Oct;10(10):579-96. doi: 10.1038/nrneurol.2014.148.
24. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):137-152. doi: 10.1038/s41584-018-0156-8.
25. Gulinello M, Wen J, Putterman C. Neuropsychiatric Symptoms in Lupus. *Psychiatr Ann*. 2012 Sep;42(9):322-328. doi: 10.3928/00485713-20120906-05.
26. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW. Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current approaches and future perspectives. *Drugs*. 2016 Mar;76(4):459-83. doi: 10.1007/s40265-015-0534-3.
27. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016 Feb;15(2):124-38. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003.
28. Hanly JG, Legge A, Kamintsky L, et al. Role of autoantibodies and blood-brain barrier leakage in cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2022 Jun;9(1):e000668. doi: 10.1136/lupus-2022-000668.
29. Chiewthanakul P, Sawanyawisuth K, Foocharoen C, et al. Clinical features and predictive factors in neuropsychiatric lupus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012 Mar;30(1):55-60.
30. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001 Apr;28(4):766-71.
31. Kasitanon N, Louthrenoo W, Piyasirisilp S, et al. Neuropsychiatric manifestations in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2002 Sep;20(3):179-85.
32. Pradhan V, Patwardhan M, Rajadhyaksha A, et al. Neuropsychiatric manifestations and associated autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients from Western India. *Rheumatol Int*. 2015 Mar;35(3):541-5. doi: 10.1007/s00296-014-3114-z.
33. Hossain F, Hawlader MDH, Mitra DK, et al. Pattern and prevalence of neuropsychiatric lupus: a retrospective study from a tertiary level hospital in Bangladesh. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2021;57:77. doi: 10.1186/s41983-021-00334-z.
34. Hajjighaemi F, Etemadifar M, Bonakdar ZS. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: a study from Iran. *Adv Biomed Res*. 2016 Mar 16;5:43. doi: 10.4103/2277-9175.178795.
35. Shangzhu Z, Li M, Li Zhang L, et al. Clinical Features and Outcomes of Neuropsychiatric SLE in China. *J Immunol Res*. 2021 Jan 18;2021:1349042. doi: 10.1155/2021/1349042.
36. Geng W, Zhang S, Cao J, et al. Predictive factors of psychiatric syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2024 Mar 21;15:1323209. doi: 10.3389/fimmu.2024.1323209.
37. Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:41-72. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.013.
38. Jiang W, Peng X, Dong L, et al. Predictors of neuropsychiatric manifestations in pediatric patients with lupus. *PLoS One*. 2025 Jun 10;20(6):e0325915. doi: 10.1371/journal.pone.0325915.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.09.2025/23.12.2025/29.12.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Лисицына Т.А. <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

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

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

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

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

Молекулярные механизмы действия таурина на метаболизм клеток крови и хондроцитов хряща коленных суставов у больных с поздней стадией ревматоидного артрита

Четина Е.В., Кушнарева И.Г., Макаров М.А.

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

Ранее мы показали, что развитие ревматоидного артрита (РА) сопровождается не только воспалением, но и нарушением центральных метаболических процессов, которое отражается на экспрессии генов энергетического метаболизма. В связи с неэффективностью используемой терапии, а также нежелательными явлениями в некоторых случаях целесообразно использовать нутриенты, например таурин.

Цель исследования — определить влияние таурина на экспрессию генов, ответственных за основные пути энергетического метаболизма, воспалительную и регенерационную активность при культивировании клеток крови и эксплантатов суставного хряща у больных с поздней стадией РА.

Материал и методы. Исследованы кровь и эксплантаты суставного хряща 20 больных РА (3 мужчин и 17 женщин, средний возраст — $62,2 \pm 10,9$ года, средняя длительность заболевания — 18,2 года) перед эндопротезированием коленного сустава.

Клетки крови и хрящи культивировали в присутствии 50 мкмоль таурина. Экспрессию генов в эксплантатах хряща определяли посредством обратнo-транскриптной и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. При культивировании клеток крови больных РА в присутствии 50 мкм таурина наблюдалось значительное повышение экспрессии генов пируваткиназы (PKM2), сукцинатдегидрогеназы (SDHB), разобщителя окисления и фосфорилирования (UCP2), АТФ-синтазы (ATP5B) и ипс-51-подобной киназы 1 (ULK1). В эксплантатах хряща таурин также активировал экспрессию генов SDHB и UCP2 и незначительно — ULK1 ($p=0,07$). Более того, при культивировании в присутствии таурина исследуемых тканей наблюдалось выраженное снижение экспрессии фактора некроза опухоли α (ФНО α). Культивирование эксплантатов суставного хряща в присутствии таурина значительно увеличивало экспрессию гена коллагена II типа (COL2A1).

Заключение. Таурин благоприятно влияет на состояние энергетического метаболизма, увеличивая в клетках крови и эксплантатах суставного хряща экспрессию генов, ответственных за активность окислительного фосфорилирования и аутофагии, а также снижая экспрессию маркера воспаления ФНО α . Однако, в отличие от хондроцитов хряща, в клетках крови таурин также повышал активность гликолиза и увеличивал экспрессию АТФ-синтазы. Усиление регенеративного потенциала хондроцитов в эксплантатах хряща больных РА в присутствии таурина свидетельствует о повышении экспрессии гена коллагена II типа.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; экспрессия генов; таурин; энергетический метаболизм; кровь; суставной хрящ.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для цитирования: Четина ЕВ, Кушнарева ИГ, Макаров МА. Молекулярные механизмы действия таурина на метаболизм клеток крови и хондроцитов хряща коленных суставов у больных с поздней стадией ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2026;20(1):90–97. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-90-97>

Molecular mechanisms of taurine effect on the metabolism of blood cells and chondrocytes of knee articular cartilage in patients with late-stage rheumatoid arthritis

Chetina E.V., Kushnareva I.G., Makarov M.A.

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

Previously, we demonstrated that the development of rheumatoid arthritis (RA) is accompanied not only by inflammation but also by disturbances in central metabolic processes, which are reflected in altered expression of genes involved in energy metabolism. Given the insufficient efficacy of current therapies and the occurrence of adverse events in some cases, the use of nutrients, such as taurine, may be reasonable.

Objective: to evaluate the effect of taurine on the expression of genes responsible for the main pathways of energy metabolism, as well as inflammatory and regenerative activity, during in vitro culture of blood cells and articular cartilage explants obtained from patients with late-stage RA.

Material and methods. Blood samples and articular cartilage explants were obtained from 20 patients with RA (3 men and 17 women; mean age 62.2 ± 10.9 years; mean disease duration 18.2 years) prior to knee joint arthroplasty.

Blood cells and cartilage explants were cultured in the presence of 50 μ M taurine. Gene expression in cartilage explants was assessed using reverse transcription and real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Cultivation of blood cells from patients with RA in the presence of 50 μ M taurine resulted in a significant increase in the expression of genes encoding pyruvate kinase (PKM2), succinate dehydrogenase (SDHB), uncoupling protein 2 (UCP2), ATP synthase (ATP5B), and unc-51-like kinase 1 (ULK1). In cartilage explants, taurine also activated the expression of SDHB and UCP2 genes and, to a lesser extent, ULK1 ($p=0.07$). Moreover, cultivation of the studied tissues in the presence of taurine was associated with a marked decrease in the expression of tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Culturing articular cartilage explants with taurine significantly increased the expression of the collagen type II gene (COL2A1).

Conclusion. Taurine exerts a beneficial effect on energy metabolism by increasing the expression of genes responsible for oxidative phosphorylation and autophagy in blood cells and articular cartilage explants, while reducing the expression of the inflammatory marker — TNF- α . However, unlike chondrocytes, taurine also enhanced glycolytic activity and increased ATP synthase expression in blood cells. Enhancement of the regenerative potential of chondrocytes in cartilage explants from patients with RA in the presence of taurine is evidenced by increased expression of the collagen type II gene.

Keywords: rheumatoid arthritis; gene expression; taurine; energy metabolism; blood; articular cartilage.

Contact: Elena Vasilievna Chetina; etchetina@mail.ru

For citation: Chetina EV, Kushnareva IG, Makarov MA. Molecular mechanisms of taurine effect on the metabolism of blood cells and chondrocytes of knee articular cartilage in patients with late-stage rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(1):90-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-90-97>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся эрозивным полиартритом, который сопровождается деструкцией суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5–1% [2]. Кроме того, в отсутствие терапии у 50% больных РА в течение 2 лет развивается нетрудоспособность [3]. В настоящее время в терапии РА широко используются базисные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ингибиторы Янус-киназ, нестероидные противовоспалительные препараты [4]. Однако в ряде случаев они не дают желаемого эффекта и не позволяют замедлить прогрессирование болезни [5].

Хроническое воспаление при РА сопровождается нарушением центральных метаболических процессов, которое отражается на экспрессии генов энергетического метаболизма [6]. Так, было показано, что в связи с высокой активностью биосинтеза белков для пролиферации и синтеза провоспалительных цитокинов в лимфоцитах больных РА глюкоза перенаправляется в пентозофосфатный цикл и расходуется не на продукцию АТФ в гликолизе (одним из АТФ-генерирующих ферментов является пируваткиназа), а на выработку большого количества метаболитов, необходимых для биосинтетических реакций [7]. Вследствие этого активность гликолиза и количество продуцируемой АТФ снижены, а поскольку концентрации пирувата также низкие, происходит ослабление активности цикла Кребса, в частности экспрессии соответствующих дегидрогеназ, таких как сукцинатдегидрогеназа, и снижение синтеза АТФ в цепи переноса электронов (ЦПЭ) с участием АТФ-синтазы [8]. При этом накопление метаболитов, в частности сукцината, в случае слабой активности сукцинатдегидрогеназы в клетке может индуцировать ангиогенез, способствующий проникновению иммунных клеток в синовиальную ткань при РА [9]. У таких больных высокая экспрессия гена *mTOR* в крови [10], связанная с высокой активностью пролиферации, большое количество внутриклеточных метаболитов, а также дефекты в репарации ДНК в Т-лимфоцитах, о которых сообщалось ранее, ослабляют возможности удаления неэффективных молекул посредством аутофагии.

Одним из генов этого процесса является *ULK1*, поскольку активность генов *mTOR* и *ULK1* регулируется реципрокно [11]. За активность гена *mTOR* в норме отвечает АМФ-зависимая протеинкиназа при условии колокализации этих белков в мембране лизосом [12]. Однако в лимфоцитах больных РА нарушается внутриклеточное перераспределение АМФ-зависимой протеинкиназы, которая более не аккумулируется в мембране лизосом и поэтому не способна регулировать активность гена *mTOR* [6]. В связи с этим восстановление нормального метаболизма Т-лимфоцитов путем перепрограммирования клеток может способствовать уменьшению патологических изменений [13].

Как показали наши предыдущие исследования, достижение ремиссии не приводило к нормализации экспрессии соответствующих генов, но сопровождалось активацией экспрессии генов гликолиза, цикла Кребса и более эффективным функционированием дыхательной цепи при назначении как метотрексата, так и тофацитиниба (ТОФА) [10, 14, 15]. Это свидетельствует о том, что данные изменения являются позитивными с точки зрения метаболического состояния при РА. Однако современные противоревматические препараты часто вызывают нежелательные явления (НЯ) у больных РА, что приводит к необходимости замены препарата [16]. В такой ситуации обсуждается использование нутриентов, которые нетоксичны и способны восстанавливать клеточный метаболизм.

С недавнего времени наблюдается повышенный интерес к таурину как добавке к пище при метаболических нарушениях, вызванных различными заболеваниями [17]. Таурин — органический осмолит, который участвует в регуляции клеточного объема и является субстратом для синтеза желчи. В организме всех эукариотов и человека таурин присутствует в значительных количествах, не оказывая токсического влияния [18]. Таурин является одной из немногих аминокислот, которые не входят в состав белков [19]. Он частично синтезируется из цистеина или может быть получен с пищей с участием транспортеров таурина [20]. На животных моделях показано, что добавки таурина к пище могут повышать работоспособность органов у молодых животных [21].

Таурин способен влиять на функционирование различных систем органов [22], а также эффективен в предотвра-

щении системной патологии (ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома) [23], может принимать участие в развитии центральной нервной системы [24]. Благодаря антиоксидантным свойствам таурин улучшает митохондриальную функцию путем стабилизации ЦПЭ и ингибирования продукции свободных радикалов [25]. При нарушении работы ЦПЭ происходит аккумулятивное донаров электронов и, следовательно, отвлечение их из ЦПЭ на кислород с образованием супероксидного аниона [26]. А увеличение концентрации таурина восстанавливало активность ЦПЭ и увеличивало синтез АТФ за счет продукции супероксидного аниона [26]. Это достигается с участием разобщающего белка 1 (UCP1), который разобщает митохондриальный процесс окисления (дыхания) и продукции АТФ [27] и приводит к снижению ее концентрации. Однако у возрастных мышечных наблюдалось повышение этого показателя и достижение митохондриального гомеостаза [10].

На фоне лечения мышечных таурином глюкоза метаболизировалась более эффективно по сравнению с контролем, а ее содержание в крови уменьшалось, снижалась также резистентность к инсулину [10]. Кроме того, при кормлении мышечных таурином повышался уровень аутофагии в клетках многих органов (судя по содержанию LC3A/B), что свидетельствует о более эффективном разрушении и освобождении от дисфункциональных или чужеродных компонентов [10].

При РА межклеточные взаимодействия ухудшаются, что приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 17, ИЛ1 α в крови [28]. Однако при терапии таурином экспрессия провоспалительного цитокина ИЛ1 α оказалась одинаковой независимо от возраста животного [10]. Вместе с тем молекулярные механизмы влияния таурина на центральный метаболизм больных РА пока не исследованы. Поэтому в настоящей работе проанализировано влияние таурина на экспрессию генов пируваткиназы (PKM2), которая связана с синтезом АТФ в гликолизе; сукцинатдегидрогеназы (SDHB) — фермента цикла Кребса; АТФ-синтазы (ATP5B), участвующей в синтезе АТФ в ЦПЭ; разобщителя цепи переноса электронов (UCP2), активация которого свидетельствует об активности продукции АТФ в ЦПЭ; unc-51-подобной киназы 1 (ULK1); центральных регуляторов клеточного метаболизма — генов *mTOR* и АМФ-зависимой протеинкиназы, а также провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ1 β . Кроме того, в эксплантатах хряща коленных суставов (КС) больных с поздней стадией РА изучались изменения экспрессии генов коллагена II типа (*Col2A1*) и металлопротеиназы 13 (*MMP13*), характеризующих состояние внеклеточного матрикса.

Цель исследования — анализ экспрессии генов, ответственных за основные пути энергетического метаболизма, аутофагии, провоспалительную активность при культивировании клеток крови и эксплантатов хряща КС в присутствии таурина, а также его влияния на регенеративный потенциал хондроцитов у больных с поздней стадией РА.

Материал и методы. В исследование включено 20 больных РА с поздней стадией заболевания перед артропластикой. Среди них было 3 мужчин и 17 женщин (средний возраст — $62,2 \pm 10,9$ года). Больные проходили лечение в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2024–2025 гг.

Диагноз РА устанавливался согласно классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 12 от 04.06.2024). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст пациентов от 20 до 80 лет; достоверный диагноз РА (по критериям ACR/EULAR 2010 г.); средняя или высокая активность заболевания (индекс Disease Activity Score 28, DAS28 >3,2); непереносимость и/или неэффективность антиревматической терапии; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: беременность и лактация; тяжелые активные инфекции (СПИД, туберкулез, активный вирусный гепатит и др.), тяжелые нарушения функции внутренних органов (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет и др.), гематологические нарушения (уровень гемоглобина <85 г/л, лейкоциты < $3 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты < $100 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы — абсолютное значение < $2 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты — абсолютное значение < $0,5 \cdot 10^9$ /л), аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза >1,5 верхних границ нормы, триглицериды >10 ммоль/л; демиелинизирующие заболевания нервной системы; любые злокачественные новообразования или предраковые состояния либо предраковые состояния в анамнезе за последние 5 лет; алкогольная и наркотическая зависимость.

Сбор и фракционирование клеток крови. Периферическую кровь (10 мл) собирали в пробирки Vacutainer, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (BDH, Великобритания). Образцы крови получали стандартизированным способом утром (между 07:00 и 09:00). Фракционирование цельной крови проводили с использованием градиента плотности фикола. Мононуклеарные клетки периферической крови собирали и дважды промывали средой RPMI 1640.

Культивирование клеток крови в присутствии таурина. $5 \cdot 10^5$ клеток/мл высевали в 96-луночный планшет и культивировали в среде RPMI-1640 (Gibco, Life Technologies, Inc., Великобритания), содержащей 25 ммоль/л буфера HEPES, pH — 7,4, с добавлением 10% (об./об.) инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки (FBS, Gibco, Life Technologies, Inc., Великобритания), 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 150 мкг/мл сульфата гентамицина, и культивировали при 37 °C в присутствии 5% CO₂ в течение 24 ч. После смены питательной среды клетки подвергали голоданию в течение 24 ч в той же среде без сыворотки. После смены среды к клеткам добавляли свежую среду без сыворотки, содержащую либо 50 мкмоль таурина («Отисифарм», Россия), либо такую же среду без таурина (контроль). После 1 ч инкубации в каждую лунку добавляли 10% (об./об.) FBS и инкубировали клетки еще 24 ч. Клетки собирали и немедленно выделяли общую РНК. Все опыты проводились в трехкратной повторности.

Тест на жизнеспособность клеток крови. Жизнеспособность клеток крови больных РА оценивали по окрашиванию 0,2% трипановым синим через 24 ч после культивирования в присутствии таурина. Жизнеспособность клеток считали удовлетворительной, если одинаковое количество жизнеспособных клеток наблюдалось в культурах без таурина и в присутствии таурина.

Подготовка суставного хряща. Суставной хрящ дистального отдела бедренной кости больных РА получали после полного удаления КС при эндопротезировании. Хрящи готовили, как описано ранее [29]. Три кубика (20–30 мг) предварительно культивировали в 100 мкл Дюльбекко модифицированной среды Игла А – ДМЕМ-А (Life Technologies, Inc., Великобритания), содержащей также 20 ммоль/л буфера HEPES, pH – 7,4, 45 ммоль/л NaHCO_3 , 100 ед/мл пенициллина, 100 ед/мл стрептомицина и 150 мкг/мл гентамицина сульфата, на планшетах (96 лунок Costar 3548) в течение 24 ч при 37 °C в атмосфере 95% воздуха и 5% CO_2 .

Культивирование хрящевых эксплантатов. Среду меняли через 24 ч (этот день, день 0, считали началом опыта). Свежеприготовленные растворы 50 мкмоль таурина в конечной концентрации в 50 мкмоль добавляли в среду ДМЕМ-А в опытные и контрольные образцы. Хрящи (каждый контрольный и опытный вариант в трех повторностях) культивировали 24 ч. После окончания опыта из образцов хряща экстрагировали общую РНК.

Молекулярно-биологические методы

Выделение общей РНК и реакция с обратной транскриптазой (ОТ). Суммарную РНК выделяли из каждой лунки с помощью реагента Extract RNA («Евроген», Россия). В случае эксплантатов хряща использовали дополнительный этап с применением набора «Рибозоль С», в соответствии с рекомендациями производителя («ИнтерЛабСервис», Россия). Обратную-транскриптазную реакцию проводили с помощью набора, содержащего ОТ М-MLV, случайные гексануклеотидные праймеры и тотальную РНК, в соответствии с рекомендациями производителя (коммерческий набор «Ревверта», «ИнтерЛабСервис», Россия).

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Для проведения анализа с применением красителя SYBR синтезировали праймеры для определения экспрессии генов *ACTB*, *PKM2*, *SDHB*, *ATP5B*, *UCP2*, *ULK1*, *TNF α* , *IL-1 β* , *Col2A1*, *MMP13*, *mTOR* («Синтол», Россия). Для выбора праймеров использовали программу Primer Express 3.0; праймеры проверяли на самоотжиг, гетеродимеризацию и образование шпилек с помощью программы Oligo Analyzer 3.1. Качество праймеров также тестировали по температуре плавления амплификата.

Посредством количественной ПЦР в режиме реального времени в образцах периферической крови и эксплантатов хряща оценивали уровни экспрессии ключевых генов, связанных с основными путями получения и преобразования энергии. В качестве гена домашнего хозяйства служил *β -Actin*. Количественную оценку уровней мРНК проводили на приборе Quant Studio 5 (Applied Biosystems Int., США), как описано ранее [30]. В системе ПЦР в реальном времени относительная экспрессия каждого гена рассчитывается по сравнению с контролем, который равен 1.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica (версия 12.0 StatSoft). Анализы выполнялись в трех повторностях. Полученные результаты представлены как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Статистическую обработку результатов проводили с помощью теста Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

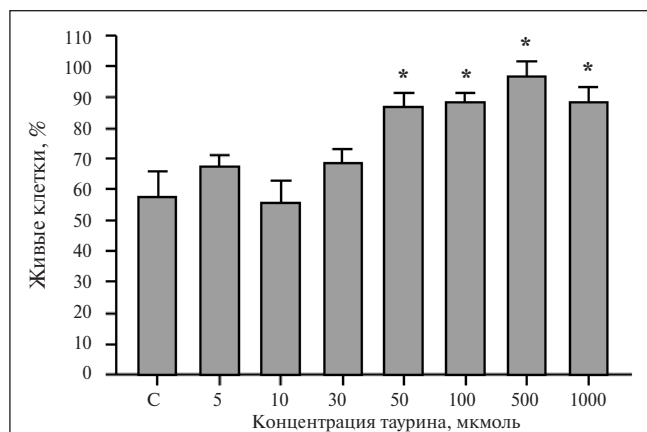


Рис. 1. Тест на жизнеспособность клеток крови больных РА в присутствии таурина. Здесь и на рис. 2–4: C – контроль без таурина

Fig. 1. Viability assay of blood cells from patients with RA in the presence of taurine. Here and in Figs. 2–4: C – control without taurine

Результаты

Тест на жизнеспособность. Все исследованные концентрации таурина (5–1000 мкмоль) оказались нетоксичными, поскольку не снижали жизнеспособность клеток по сравнению с необработанными клетками. Более того, при концентрации таурина ≥ 50 мкмоль выживаемость клеток значительно увеличивалась. В связи с этим мы использовали 50 мкмоль таурина во всех последующих экспериментах (рис. 1).

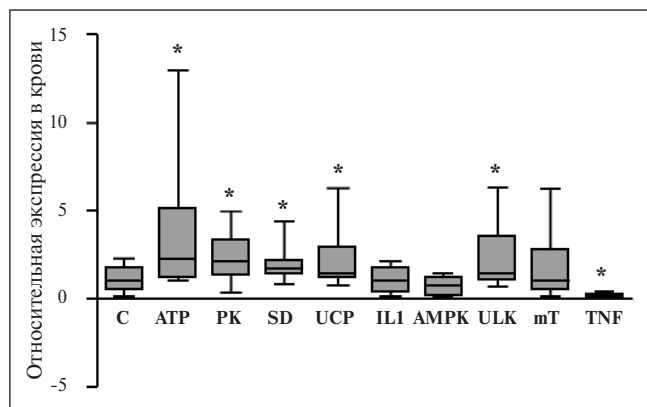


Рис. 2. Экспрессия генов энергетического метаболизма в клетках крови больных РА при культивировании их в присутствии 50 мкмоль таурина. Здесь и на рис. 3: ATP – АТФ-синтаза; PK – пируваткиназа 2; SD – сукцинатдегидрогеназа; UCP – разобщитель окисления и фосфорилирования UCP2; IL1 – интерлейкин 1 β ; AMPK – АМФ-зависимая протеинкиназа; ULK – *unc-51*-подобная киназа 1; mT – mTOR; TNF – фактор некроза опухоли α

Fig. 2. Expression of energy metabolism-related genes in blood cells from patients with RA cultured in the presence of 50 μM taurine.

Here and in Fig. 3: ATP – ATP synthase; PK – pyruvate kinase 2; SD – succinate dehydrogenase; UCP – uncoupling protein UCP2; IL1 – interleukin-1 β ; AMPK – AMP-activated protein kinase; ULK – *unc-51*-like kinase 1; mT – mTOR; TNF – tumor necrosis factor α

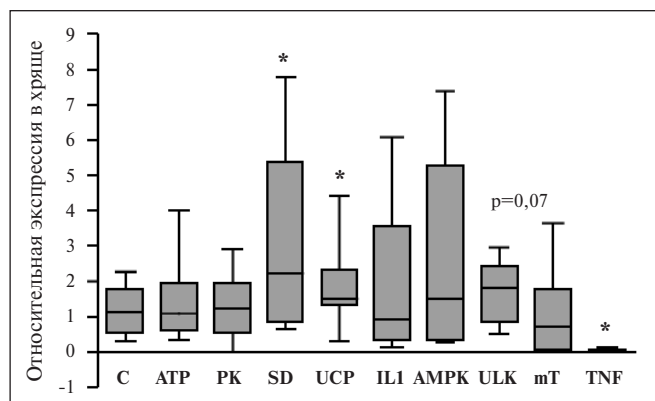


Рис. 3. Экспрессия генов энергетического метаболизма в эксплантатах хряща больных РА при культивировании их в присутствии 50 мкмоль таурина

Fig. 3. Expression of energy metabolism-related genes in cartilage explants from patients with RA cultured in the presence of 50 μ M taurine

Изменение экспрессии генов энергетического метаболизма в клетках крови больных РА при их культивировании в присутствии таурина. При культивировании клеток крови больных РА в присутствии 50 мкмоль таурина наблюдалось значительное повышение экспрессии генов пируваткиназы и сукцинатдегидрогеназы (рис. 2). Кроме того, выраженное повышение экспрессии гена АТФ-синтазы сопровождалось увеличением экспрессии гена разобщителя окисления и фосфорилирования. Надо отметить, что повышение уровня энергии в клетках при культивировании в присутствии таурина приводило к увеличению экспрессии маркера аутофагии *ULK1*. В то же время экспрессия гена провоспалительного цитокина ФНО α значительно снижалась. Экспрессия остальных исследованных генов существенно не отличалась от таковой в контроле.

Изменение экспрессии генов энергетического метаболизма в эксплантатах суставного хряща больных РА при их культивировании в присутствии таурина. В эксплантатах суставного хряща также наблюдались значительные изменения экспрессии некоторых генов. В частности, в присутствии таурина повышалась экспрессия генов, ответственных за окислительное фосфорилирование, — сукцинатдегидрогеназы и разобщителя окисления и фосфорилирования *UCP2* — и снижался уровень экспрессии гена ФНО α (рис. 3). Более того, отмечалось значительное увеличение экспрессии гена коллагена II типа, что свидетельствует об активации его продукции (рис. 4).

Обсуждение. Хотя таурин выполняет многочисленные клеточные функции, такие как антиоксидантное действие, поддержание гомеостаза кальция, регуляция апоптоза, осмоса и активности воспаления, о его влиянии на энергетический метаболизм клеток крови и хондроцитов суставного хряща у больных РА практически ничего неизвестно. Поэтому результаты наших исследований воздействия таурина на экспрессию генов энергетического метаболизма в клетках крови и эксплантатах суставного хряща больных РА могут способствовать расширению понимания процессов репрограммирования клеточного метаболизма при РА.

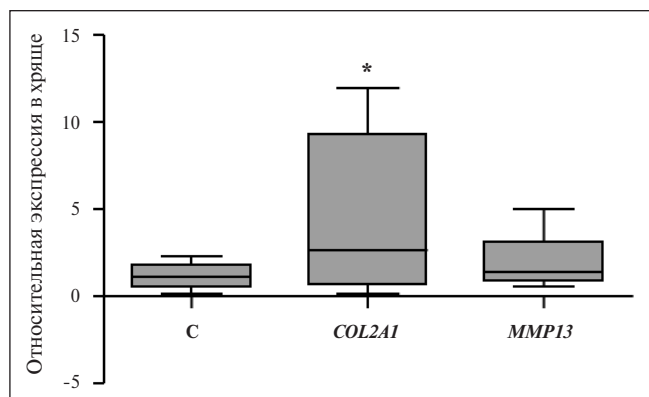


Рис. 4. Экспрессия генов коллагена II типа (*COL2A1*) и металлопротеиназы 13 (*MMP13*) в эксплантатах хряща больных РА при культивировании их в присутствии 50 мкмоль таурина

Fig. 4. Expression of type II collagen (*COL2A1*) and matrix metalloproteinase-13 (*MMP13*) genes in cartilage explants from patients with RA cultured in the presence of 50 μ M taurine

При изучении генов энергетического метаболизма мы наблюдали уменьшение экспрессии гена провоспалительного цитокина ФНО α , что также является положительным результатом влияния таурина как на клетки крови, так и на эксплантаты хряща. Это особенно важно в случае РА, поскольку провоспалительные цитокины участвуют в патогенезе заболевания [31]. Подавление суперпродукции ФНО α и других провоспалительных цитокинов в ответ на терапию таурином также было отмечено ранее в исследованиях кардиомицитов крыс [32].

Мы показали также, что в присутствии таурина в клетках крови больных РА активируется экспрессия гена гликолиза — пируваткиназы, которая связана с синтезом АТФ. Наблюдалось также значительное повышение экспрессии как в клетках крови, так и в эксплантатах хряща гена, связанного с функционированием цикла Кребса, сукцинатдегидрогеназы, которая окисляет сукцинат до фумарата и является частью комплекса II ЦПЭ [33]. Это согласуется с выявленным ранее в условиях дефицита таурина ослаблением окисления субстратов в ЦПЭ, однако, в отличие от исследований на кардиомицитах, в которых таурин влиял на окисление субстратов только через комплекс I [34], активация сукцинатдегидрогеназы указывает на активацию таурином комплекса II в клетках крови и эксплантатах хряща больных РА.

Активация цикла Кребса и повышение эффективности ЦПЭ сопровождалась усилением в клетках крови экспрессии В-субъединицы митохондриальной АТФ-синтазы, *ATP5B*, ответственной за синтез АТФ с использованием электрохимического градиента протонов через внутреннюю мембрану митохондрий при окислительном фосфорилировании [35]. Это свидетельствует о повышении энергетического потенциала данных клеток, что особенно важно в связи со значительным дефицитом энергии в них на поздней стадии РА [14]. Наши данные согласуются также с результатами ранее проведенных исследований, показавших значительное снижение энергетического метаболизма тканей миокарда при недостатке таурина [36].

Повышение экспрессии разобщителя ЦПЭ (*UCP2*) как в клетках крови, так и в эксплантатах хряща соответствует результатам других исследований на изолированных кар-

диомицетах, в которых установлено, что их культивирование в присутствии β -аланина, антагониста таурина, ингибирующего его транспорт в клетку, сопровождается суперпродукцией супероксидного радикала [37]. В то же время активация разобщителя ЦПЭ свидетельствует о восстановлении взаимодействия между окислением субстратов в митохондриях и продукцией АТФ [26].

Важно отметить значительное повышение экспрессии индикатора аутофагии *ULK1* в крови, а также тенденцию ($p=0,07$) к ее повышению в хондроцитах хряща при действии таурина. Увеличение аутофагии свидетельствует об усилении способности к усвоению нутриентов и поддержанию протеостаза [38]. Аналогичное повышение активности аутофагии в ответ на введение таурина в корм наблюдалось в исследованиях на животных [18].

Что касается эксплантатов суставного хряща, то наиболее важным наблюдением является значительное увеличение экспрессии коллагена II типа, что может свидетельствовать о потенциальной способности к регенерации хрящевой ткани даже на поздней стадии РА. Однако, хотя было показано, что таурин способен ингибировать экспрессию металлопротеиназы (ММП) 2 в исследованиях на животных [31], мы не наблюдали уменьшения экспрессии коллагеназы ММП13. Об отсутствии влияния таурина на коллагеназу МТ1-ММП также сообщалось ранее [39].

Следует отметить, что особенно важно включение таурина в терапию хронических воспалительных заболеваний, таких как РА, поскольку эта аминокислота нетоксична и может использоваться длительное время, не вызывая НЯ, приводящих к необходимости замены препарата [16, 40]. Кроме того, в данной работе мы подтвердили итоги наших предыдущих исследований по изменению энергетического метаболизма при достижении ремиссии у больных РА на фоне терапии ТОФА [11]. Поскольку в настоящее время ремиссия считается целью терапии у больных РА, то действие таурина

не противоречит основной парадигме лечения данного заболевания. Более того, настоящее исследование проводилось на образцах крови и хряща больных РА, полученных на поздней стадии заболевания, и они оказались чувствительны *in vitro* к действию таурина. А поскольку таурин является ключевым регулятором здоровья кости и хряща при РА [32], то можно предположить, что на более ранних стадиях заболевания применение этой аминокислоты может оказаться также полезным. Поэтому дальнейшие клинические исследования возможного включения таурина в терапию больных РА представляются перспективными.

В настоящее время ни один из существующих противоревматических препаратов не позволяет излечить РА, в связи с этим обсуждаются новые подходы к терапии данного заболевания, позволяющие прежде всего добиться устойчивой ремиссии. Эти новые подходы включают в себя не только разработку новых ГИБП, но и попытки ремоделирования клеточного метаболизма и редактирования генов [41]. Кроме того, особая роль при РА отводится диете, включающей различные добавки, обладающие противовоспалительными свойствами [42].

Заключение. Таким образом, наши исследования показали, что таурин благоприятно влияет на состояние энергетического метаболизма, увеличивая экспрессию генов, ответственных за активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, и снижая содержание провоспалительного фактора в клетках крови. Кроме того, в эксплантатах хряща больных РА таурин способен активизировать регенеративный потенциал хондроцитов.

Дальнейшие исследования нарушений энергетического метаболизма в клетках крови и эксплантатах хряща больных РА в ответ на действие таурина позволят выявить внутренние детерминирующие факторы ревматических процессов, что будет способствовать поиску путей к полному излечению заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diaz-Gonzalez F, Hernandez-Hernandez MV. Rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc)*. 2023 Dec 22;161(12):533-542. doi: 10.1016/j.medcli.2023.07.014.
2. Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2024 Jan 17;384:e070856. doi: 10.1136/bmj-2022-070856.
3. Xiang G, Gao M, Qin H, et al. Benefit-risk assessment of traditional Chinese medicine preparations of sinomenine using multicriteria decision analysis (mcda) for patients with rheumatoid arthritis. *BMC Complement Med Ther*. 2023 Feb 6;23(1):37. doi: 10.1186/s12906-023-03864-6.
4. Radu AF, Bungau SG. (2021). Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857.
5. Zhu X, Shen X, Hou X, Luo, et al. Total glucosides of paeony for the treatment of rheumatoid arthritis: a methodological and reporting quality evaluation of systematic reviews and meta-analyses. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106920. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106920.
6. Weyand CM, Wu B, Goronzy JJ. The metabolic signature of T cells in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Mar;32(2):159-167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000683.
7. Yang Z, Shen Y, Oishi H, et al. Restoring oxidant signaling suppresses proarthritogenic T cell effector functions in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2016 Mar 23;8(331):331ra38. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7151.
8. Weyand CM, Zeisbrich M, Goronzy JJ. Metabolic signatures of T-cells and macrophages in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol*. 2017 Jun;46:112-120. doi: 10.1016/j.coi.2017.04.010.
9. Li Y, Liu Y, Wang C, et al. Succinate induces synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis through metabolic remodeling and HIF-1/VEGF axis. *Free Radic Biol Med*. 2018 Oct;126:1-14. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.009.
10. Wu B, Goronzy JJ, Weyand CM. Metabolic Fitness of T Cells in Autoimmune Disease. *Immunometabolism*. 2020;2(2):e200017. doi: 10.20900/immunometab20200017.
11. Четина ЕВ, Демидова НВ, Маркова ГА. Метаболические аспекты прогнозирования достижения ремиссии по базальной экспрессии генов в крови больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2019;13(2):47-54.
12. Chetina EV, Demidova NV, Markova GA. Metabolic aspects of clinical remission prediction from baseline blood gene expression in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):47-54. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-47-54
13. Li Y, Shen Y, Jin K, et al. The DNA Repair Nuclease MRE11A Functions as a Mito-

- chondrial Protector and Prevents T Cell Pyroptosis and Tissue Inflammation. *Cell Metab.* 2019 Sep 3;30(3):477-492.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2019.06.016.
13. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metab.* 2017 May 2;25(5):1027-1036. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.015.
 14. Четина ЕВ, Демидова НВ, Маркова ГА и др. Прогнозирование эффективности терапии метотрексатом по базальной экспрессии гена АМР-активируемой протеинкиназы в крови больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022;16(1):46-51.
 - Chetina EV, Demidova NV, Markova GA, et al. Predicting the effectiveness of methotrexate therapy based on basal expression of the AMP-activated protein kinase gene in the blood of patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(1):46-51. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-46-51
 15. Четина ЕВ, Сатыбалдыев АМ, Маркова ГА и др. Ассоциация между низким исходным уровнем экспрессии генов энергетического метаболизма в крови и развитием клинической ремиссии в ответ на терапию тофацитинибом у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2021;15(3):20-6.
 - Chetina EV, Satybalдыеv AM, Markova GA, et al. Association between a low baseline level of gene expression of energy metabolism in the blood and the development of clinical remission in response to tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(3):20-6. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-20-26
 16. Min HK, Kim SH, Kim HR, et al. Therapeutic Utility and Adverse Effects of Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Inflammatory Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 11;23(22):13913. doi: 10.3390/ijms232213913.
 17. Wen C, Li F, Zhang L, et al. Taurine is Involved in Energy Metabolism in Muscles, Adipose Tissue, and the Liver. *Mol Nutr Food Res.* 2019 Jan;63(2):e1800536. doi: 10.1002/mnfr.201800536.
 18. Singh P, Gollapalli K, Mangiola S, et al. Taurine deficiency as a driver of aging. *Science.* 2023 Jun 9;380(6649):eabn9257. doi: 10.1126/science.abn9257.
 19. Ripps H, Shen W. Review: taurine: a "very essential" amino acid. *Mol Vis.* 2012;18:2673-86.
 20. Lambert IH, Kristensen DM, Holm JB, et al. Physiological role of taurine--from organism to organelle. *Acta Physiol (Oxf).* 2015 Jan;213(1):191-212. doi: 10.1111/apha.12365.
 21. Ito T, Yoshikawa N, Inui T, et al. Tissue depletion of taurine accelerates skeletal muscle senescence and leads to early death in mice. *PLoS One.* 2014 Sep 17;9(9):e107409. doi: 10.1371/journal.pone.0107409.
 22. Chen C, Xia S, He J, et al. Roles of taurine in cognitive function of physiology, pathologies and toxication. *Life Sci.* 2019 Aug 15;231:116584. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116584.
 23. Imae M, Asano T, Murakami S. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome. *Amino Acids.* 2014 Jan;46(1):81-8. doi: 10.1007/s00726-012-1434-4.
 24. Pasantes-Morales H, Hernandez-Benitez R. Taurine and brain development: trophic or cytoprotective actions? *Neurochem Res.* 2010 Dec;35(12):1939-43. doi: 10.1007/s11064-010-0262-8.
 25. Jamshidzadeh A, Heidari R, Abasvali M, et al. Taurine treatment preserves brain and liver mitochondrial function in a rat model of fulminant hepatic failure and hyperammonemia. *Biomed Pharmacother.* 2017 Feb;86:514-520. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.095.
 26. Jong CJ, Azuma J, Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production. *Amino Acids.* 2012 Jun;42(6):2223-32. doi: 10.1007/s00726-011-0962-7.
 27. Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, et al. Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Dec 1;106(48):20405-10. doi: 10.1073/pnas.0911570106.
 28. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Sep;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.
 29. Tchetina EV, Antoniou J, Tanzer M, et al. TGFbeta2 suppresses collagen cleavage in cultured human osteoarthritic cartilage, reduces expression of genes associated with chondrocyte hypertrophy and degradation, and increases prostaglandin E2 production. *Am J Pathol.* 2006 Jan;168(1):131-40. doi: 10.2353/ajpath.2006.050369.
 30. Tchetina EV, Di Battista JA, Zukor DL, et al. Prostaglandin E2 suppresses collagen cleavage in cultured human osteoarthritic cartilage, involves a reduction in expression of proinflammatory cytokines and those associated with chondrocyte hypertrophy. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):R75. doi: 10.1186/ar2273.
 31. Jahid M, Khan KU, Rehan-Ul-Haq, et al. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr J Rheumatol.* 2023 Aug 1;34(3):284-291. doi: 10.31138/mjr.20230801.oo.
 32. Perez-Hernandez E, Pastrana-Carballo JJ, Gomez-Chavez F, et al. A Key Metabolic Regulator of Bone and Cartilage Health. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022 Aug;37(4):559-574. doi: 10.3803/EnM.2022.1443.
 33. Sharma S, Agnihotri N, Kumar S. Targeting fuel pocket of cancer cell metabolism: A focus on glutaminolysis. *Biochem Pharmacol.* 2022 Apr;198:114943. doi: 10.1016/j.bcp.2022.114943.
 34. Shimada-Takaura K, Takahashi K, Ito T, Schaffer S. Role for Taurine in Development of Oxidative Metabolism After Birth. *Adv Exp Med Biol.* 2017;975 Pt 2:1047-1057. doi: 10.1007/978-94-024-1079-2_83.
 35. Maguire D, Shah J, McCabe M. Assaying ATP synthase rotor activity. *Adv Exp Med Biol.* 2006;578:67-72. doi: 10.1007/0-387-29540-2_11.
 36. Schaffer SW, Shimada-Takaura K, Jong CJ, et al. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart. *Amino Acids.* 2016 Feb;48(2):549-58. doi: 10.1007/s00726-015-2110-2.
 37. Jong CJ, Azuma J, Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production. *Amino Acids.* 2012 Jun;42(6):2223-32. doi: 10.1007/s00726-011-0962-7. Epub 2011 Jun 21.
 38. Bettendi L, Foukas LC. Growth factor, energy and nutrient sensing signalling pathways in metabolic ageing. *Biogerontology.* 2017 Dec;18(6):913-929. doi: 10.1007/s10522-017-9724-6.
 39. Sevin G, Ozsar G. Taurine inhibits increased MMP-2 expression in a model of oxidative stress induced by glutathione depletion in rabbit heart. *Eur J Pharmacol.* 2013 Apr 15;706(1-3):98-106. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.052.
 40. Marcinkiewicz J, Kontny E. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids.* 2014 Jan;46(1):7-20. doi: 10.1007/s00726-012-1361-4.
 41. Yin Y, Guo M, Lipsky PE, Zhang X. Can we cure rheumatoid arthritis? *Curr Opin Immunol.* 2025 Jun;94:102561. doi: 10.1016/j.coi.2025.102561.
 42. Rondanelli M, Perdoni F, Peroni G, et al. Ideal food pyramid for patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *Clin Nutr.* 2021 Mar;40(3):661-689. doi: 10.1016/j.clnu.2020.08.020. Epub 2020 Sep 2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.09.2025/17.12.2025/25.12.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Project No 125020501431-0).

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 study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project № 125020501431-0).

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.

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Кушнарева И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3470-9726>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Барицитиниб при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: объединенный анализ общей когорты пациентов и подгруппы пациентов с трудно поддающейся лечению формой заболевания, по данным Московского регистра

Гаврикова Ю.А.^{1,3}, Долгов В.В.^{1,3}, Симонова Е.Н.¹, Загребнева А.И.^{1,2}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³Россия, 115184, Москва, ул. Большая Татарская, 30

Барицитиниб (БАРИ) широко применяется при ревматоидном артрите (РА), однако данные реальной практики о его месте в терапии и эффективности у больных с трудно поддающимся лечению (D2T) РА ограничены.

Цель исследования — оценить клинико-демографические характеристики больных РА, в том числе из подгруппы D2T РА, результаты использования БАРИ в рутинной практике, в разных линиях терапии (ЛТ) и стратегиях переключений, а также его стероидсберегающий эффект.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ включенных в Московский регистр пациентов с иммуновоспалительными/аутоиммунными заболеваниями, наблюдавшихся с 19.08.2021 по 26.12.2024, которым был назначен БАРИ. Проанализированы данные трех визитов — В1–В3 (с интервалом в 6 мес). Конечными точками исследования были изменение DAS28-СОЭ/СРБ, CDAI/SDAI, числа болезненных (ЧБС) и числа припухших (ЧПС) суставов, общей оценки активности болезни больным и врачом; доли пациентов с ремиссией и низкой активностью болезни; числа больных, получавших глюкокортикоиды (ГК) и метотрексат (МТ), а также дозы ГК и МТ. Проанализирована терапия, которую больные получали на момент исследования, а также предшествовавшая терапия; отдельно проведен анализ подгруппы D2T РА.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 188 больных (82% женщин), средний возраст — 56,0±12,1 года, медиана длительности РА — 11 (7–18) лет. Средняя длительность наблюдения составила 12,6 (2,3–29,7) мес. Интервалы между визитами достигали в среднем 6,5 мес. В подгруппу D2T РА вошли 17 (9%) больных. БАРИ назначался как препарат 1-й ЛТ у 62,2% пациентов, 2-й ЛТ — у 14,9%, 3-й ЛТ — у 22,9%; 62,2% больных ранее не получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), 37,8% — были переключены на БАРИ с ГИБП или тсБПВП. К В3 при использовании БАРИ в 1-й ЛТ медиана DAS28-СОЭ снизилась с 3,4 до 3,1 (–8,8%; $p<0,05$), во 2-й ЛТ — с 3,3 до 2,9 (–12,1%), в 3-й ЛТ — с 4,1 до 2,9 (–29,3%), медиана DAS28-СРБ — соответственно на 6,9; 6,9 и 24,1%. Максимальное снижение индексов активности отмечалось после переключений с ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 6: медиана DAS28-СОЭ уменьшалась с 4,02 до 2,99 (–25,6%; $p=0,0174$), CDAI — с 14,47 до 10,88 (–24,8%). Минимальное уменьшение индексов зафиксировано после предшествующей терапии ингибиторами Янус-киназ (иЯК). У таких пациентов DAS28-СОЭ снизился в среднем на 3,0%, а CDAI увеличился на 9,1%. В группе D2T РА отмечено значимое уменьшение ЧПС (–74,1%) и ЧБС (–59,6%), $p<0,05$ при клинически заметном, но статистически незначимом снижении DAS28-СОЭ (–18,3%), DAS28-СРБ (–23,8%), CDAI (–34,6%), SDAI (–39,4%). К В3 у 52,1% ($p<0,05$) пациентов удалось уменьшить дозу (21,7%) или полностью отменить (30,4%) ГК; доза МТ и доля получавших его больных также снизились.

Заключение. В реальной практике терапия БАРИ обеспечивала снижение активности РА в разных ЛТ и стероидсберегающий эффект. Даже у пациентов с D2T РА отмечено клинически значимое уменьшение активности артрита. Наиболее благоприятные результаты при переключении отмечались у пациентов, ранее получавших иИЛ6, тогда как у больных, использовавших иЯК, эффект БАРИ ограничен, что связано со сменой механизма действия при назначении другого препарата. Полученные данные нуждаются в подтверждении в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; трудно поддающийся лечению ревматоидный артрит; барицитиниб; реальная клиническая практика; ингибиторы Янус-киназ; стероидсберегающий эффект.

Контакты: Елена Игоревна Загребнева; alrheumo@mail.ru

Для цитирования: Гаврикова ЮА, Долгов ВВ, Симонова ЕН, Загребнева АИ. Барицитиниб при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: объединенный анализ общей когорты пациентов и подгруппы пациентов с трудно поддающейся лечению формой заболевания, по данным Московского регистра. Современная ревматология. 2026;20(1):98–105. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-98-105>

Baricitinib in rheumatoid arthritis in real-world clinical practice: pooled analysis of the overall patient cohort and a subgroup of patients with difficult-to-treat disease according to the Moscow registry

Gavrikova Yu.A.^{1,3}, Dolgov V.V.^{1,3}, Simonova E.N.¹, Zagrebneva A.I.^{1,2}

¹Moscow Clinical Scientific Center, Hospital №52, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department, Moscow
^{1,3}, Pekhotnaya Street, Moscow 123182, Russia; ^{2,4}1, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia;
³30, Bolshaya Tatarskaya Street, Moscow 115184, Russia

Baricitinib (BARI) is widely used in rheumatoid arthritis (RA); however, real-world data on its place in therapy and efficacy in patients with difficult-to-treat (D2T) RA are limited.

Objective: to assess the clinical and demographic characteristics of patients with RA, including those in the D2T RA subgroup, the outcomes of BARI use in routine practice across different lines of therapy (LT) and switching strategies, as well as its steroid-sparing effect.

Material and methods. A retrospective analysis was performed of patients included in the Moscow registry of immune-mediated inflammatory/autoimmune diseases who were followed up from 19.08.2021 to 26.12.2024 and were prescribed BARI. Data from three visits (V1–V3) with a 6-month interval were analyzed. Study endpoints were changes in DAS28-ESR/CRP, CDAI/SDAI, tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC), patient and physician global assessment of disease activity; the proportion of patients in remission and with low disease activity; the number of patients receiving glucocorticoids (GCs) and methotrexate (MTX), as well as GCs and MTX doses. Current therapy at the time of the study and prior therapy were analyzed; a separate analysis was performed for the D2T RA subgroup.

Results and discussion. The study included 188 patients (82% women); mean age was 56.0±12.1 years; median RA duration was 11 (7–18) years. The mean follow-up duration was 12.6 (2.3–29.7) months. The intervals between visits averaged 6.5 months. The D2T RA subgroup included 17 (9%) patients. BARI was prescribed as 1st LT in 62.2% of patients, as 2nd LT in 14.9%, and as 3rd LT in 22.9%; 62.2% of patients had not previously received biologic DMARDs (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), whereas 37.8% were switched to BARI from bDMARDs or tsDMARDs. By V3, with BARI used as 1st LT, the median DAS28-ESR decreased from 3.4 to 3.1 (–8.8%; $p<0.05$); as 2nd LT, from 3.3 to 2.9 (–12.1%); and as 3rd LT, from 4.1 to 2.9 (–29.3%); the median DAS28-CRP decreased by 6.9%, 6.9%, and 24.1%, respectively. The greatest reduction in activity indices was observed after switching from interleukin-6 inhibitors (IL-6i): the median DAS28-ESR decreased from 4.02 to 2.99 (–25.6%; $p=0.0174$) and CDAI from 14.47 to 10.88 (–24.8%). The smallest decrease in indices was recorded after prior therapy with Janus kinase inhibitors (JAKi). In such patients, DAS28-ESR decreased on average by 3.0%, while CDAI increased by 9.1%. In the D2T RA group, a significant reduction in SJC (–74.1%) and TJC (–59.6%) was noted ($p<0.05$), with a clinically noticeable but statistically non-significant decrease in DAS28-ESR (–18.3%), DAS28-CRP (–23.8%), CDAI (–34.6%), and SDAI (–39.4%). By V3, in 52.1% of patients ($p<0.05$) it was possible to reduce the GCs dose (21.7%) or discontinue GCs completely (30.4%); the MTX dose and the proportion of patients receiving it also decreased.

Conclusion. In real-world practice, BARI therapy provided a reduction in RA activity across different LT and demonstrated a steroid-sparing effect. Even in patients with D2T RA, a clinically meaningful decrease in arthritis activity was observed. The most favorable switching outcomes were noted in patients previously treated with IL-6i, whereas in patients who had used JAKi, the effect of BARI was limited, which is associated with a change in the mechanism of action when another drug is prescribed. These findings require confirmation in prospective studies.

Keywords: rheumatoid arthritis; difficult-to-treat rheumatoid arthritis; baricitinib; real-world clinical practice; Janus kinase inhibitors; steroid-sparing effect.

Contact: Alena Igorevna Zagrebneva; alrheumo@mail.ru

For citation: Gavrikova YuA, Dolgov VV, Simonova EN, Zagrebneva AI. Baricitinib in rheumatoid arthritis in real-world clinical practice: pooled analysis of the overall patient cohort and a subgroup of patients with difficult-to-treat disease according to the Moscow registry. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):98–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-98-105>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся персистирующим синовитом, прогрессирующим поражением суставов и внесуставными проявлениями, что приводит к снижению качества жизни и инвалидизации. Современные рекомендации указывают на необходимость применения стратегии Treat-to-Target с ранним назначением базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и последовательной эскалации терапии с учетом эффективности, безопасности, предпочтений пациента и стоимости [1].

У части больных формируется трудно поддающийся лечению (difficult-to-treat, D2T) РА. Его определение, разработанное экспертами EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) в 2021 г. [1], включает неэффективность по крайней мере двух ГИБП/таргетных синтетических (тс) БПВП с разным механизмом действия, высокую/умеренную активность болезни и/или необходимость в поддерживающих дозах глюкокортикоидов (ГК) при исключении псевдорезистентности. Частота D2T РА, по данным когортных и регистровых исследований, составляет от 5 до 20%, что отражает гетерогенность популяции и вы-

сокий неудовлетворенный спрос на эффективные стратегии лечения [1, 2].

Ингибиторы Янус-киназ (иJAK) заняли важное место в лечении РА благодаря быстрому противовоспалительному эффекту и удобству перорального приема. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) RA-BEAM иJAK1/2 барицитиниб (БАРИ) продемонстрировал превосходство над плацебо и большую эффективность по сравнению с адалимумабом (АДА) по ряду клинических параметров, включая ответ по критериям ACR (American College of Rheumatology) и подавление рентгенологического прогрессирования [3].

Данные реальной клинической практики, в том числе мультицентровые наблюдения и систематические обзоры [4], дополняют результаты РКИ, подтверждая эффективность и профиль безопасности БАРИ. Одновременно в международных рекомендациях отмечается необходимость минимизации дозы и поэтапной отмены ГК при достижении стойкой ремиссии/низкой активности заболевания (НАЗ), а растущий объем доказательств, полученных в реальной практике [1], указывает на возможный стероидсберегающий эффект терапии иJAK.

Цель настоящей работы — по данным Московского регистра иммуновоспалительных/аутоиммунных заболеваний о применении БАРИ в общей когорте пациентов с РА и в подгруппе больных D2T РА уточнить место препарата в терапии РА, оценить результаты переключения пациентов после разных вариантов предшествующей терапии и влияние на потребность в ГК в условиях реальной клинической практики [1].

Материал и методы. Дизайн исследования и источник данных. Проведен ретроспективный когортный анализ данных регистра. В анализ включали пациентов с РА, начавших терапию БАРИ в реальной клинической практике с 19.08.2021 по 26.12.2024. Наблюдение предусматривало минимум три визита (с интервалом в 6 мес) с документированием клинико-лабораторных показателей и сопутствующей терапии.

Этические аспекты. Исследование представляет собой вторичный анализ полностью обезличенных данных регистра, полученных в рамках рутинной медицинской практики. Никаких вмешательств, изменения тактики лечения, дополнительного контакта с пациентами или доступа к персональным идентификаторам не осуществлялось. Обработка и анализ данных выполнялись в соответствии с регламентом и политиками регистра, а также применимыми нормами защиты данных; публикуются лишь агрегированные результаты.

В силу характера исследования (вторичное использование обезличенных данных регистра, минимальный риск, отсутствие доступа к персональным данным и взаимодействия с участниками) отдельного одобрения этического комитета и получения индивидуального информированного согласия не требовалось, что соответствует действующим правилам использования данных регистра. Работа проведена с учетом принципов Хельсинкской декларации и рекомендаций STROBE для наблюдательных исследований.

Критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше; верифицированный диагноз РА по критериям ACR/EULAR; начало терапии БАРИ в рутинной практике; наличие минимум трех визитов наблюдения (B1–B3) с заполненными ключевыми полями.

К подгруппе D2T РА относили пациентов с неэффективностью ≥ 2 ГИБП/тсБПВП с разным механизмом дей-

ствия и/или необходимостью в поддерживающих дозах ГК (в эквиваленте $\geq 7,5$ мг/сут преднизолона) при сохраняющейся активности заболевания и исключении псевдорезистентности (несоблюдение режима, сопутствующие факторы и т.п.).

Переменные и определение показателей. Анализировали демографические характеристики (возраст, пол) пациентов и длительность заболевания. Серологический статус определяли по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) как положительный/отрицательный. Коморбидность фиксировали по наличию в регистровых полях артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД), ожирения и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Учитывали число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов из 28, а также интенсивность боли, общую оценку активности заболевания врачом (ОАЗВ) и пациентом (ОАЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см). В качестве лабораторных маркеров использовали СОЭ и уровень СРБ. Активность болезни оценивали с помощью индексов DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СОЭ), DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index). Анализировали количество и классы ГИБП/тсБПВП, применявшихся до назначения БАРИ: ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 6, ритуксимаб (РТМ), абатацепт (АБЦ), другие ингибиторы Янус-киназ (иJAK), а также режим лечения (монотерапия или комбинация с БПВП), дозы ГК в пересчете на преднизолон и метотрексат (МТ) во время B1–B3.

Конечные точки. Первичной конечной точкой в общей когорте было изменение DAS28-СОЭ от B1 к B3. К вторичным конечным точкам относили изменения DAS28-СРБ, CDAI и SDAI; динамику ЧПС, ЧБС, ОАЗВ, ОАЗП, доли больных с ремиссией и НАЗ по DAS28-СОЭ/СРБ к B2 и B3; числа пациентов, получающих ГК, и их дозу, а также частоту применения и среднюю дозу МТ; зависимость результатов лечения от характера предшествующей терапии, своевременной (≤ 1 года от момента манифестации до диагноза) и поздней диагностики. Отдельно выполнялся анализ подгруппы D2T РА с теми же клинико-лабораторными параметрами и оценкой потребности в сопутствующей терапии.

Статистическая обработка данных. Все статистические расчеты выполнялись в R (R Foundation for Statistical Computing). Количественные переменные описывали средним арифметическим и стандартным отклонением ($M \pm SD$) при распределении, близком к нормальному, либо медианой с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]) при распределении, отличном от нормального; категориальные — частотами и долями. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Сравнение показателей между B1 и B3 проводили с помощью парного t-теста (при нормальном распределении) или критерия Уилкоксона для связанных выборок (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения частот применяли критерий Макнемара, а при анализе более чем двух визитов — Q-тест Кохрена. Коррекцию множественных сравнений выполняли методом Бенджамини–Хохберга (FDR 5%). В расширенном анализе, при достаточном объеме данных, для оценки динамики ин-

дексов использовались линейные смешанные модели (со случайными эффектами), а факторов достижения ремиссии и НАЗ к ВЗ — логистическая регрессия с включением ковариат: линия терапии (ЛТ), предшествующий класс, режим (монотерапия/комбинация), своевременная диагностика (≤ 1 год) и исходный уровень индекса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Размер выборки. В анализ включено 188 пациентов, начавших терапию БАРИ (общая когорта), 17 из них соответствовали критериям D2T РА. Когорты определялись данными регистра без априорного расчета мощности; интерпретация результатов для малочисленных подгрупп, в частности D2T РА, и отдельных классов предшествующей терапии носила поисковый характер.

Результаты. Базовые характеристики общей когорты пациентов приведены в табл. 1. Средняя длительность наблюдения после назначения терапии БАРИ составила 382 дня ($\sim 12,6$ мес).

Подгруппа D2T РА. В подгруппе D2T РА ($n=17$) преобладали женщины (14, 82,4%). Из 17 пациентов 13 (76,5%) были серопозитивны по РФ, 15 (88,2%) — по АЦЦП, двойная серопозитивность по РФ и АЦЦП отмечена у 13 (81,3% среди тех, у кого были доступны результаты обоих тестов). В возрасте моложе 45 лет было 23,5% больных, 45–59 лет — 35,3% и 60–74 лет — 41,2%, что типично для популяции D2T РА с длительным течением и многократной предшествующей терапией.

Диагнозы по МКБ-10 распределились следующим образом: M05.3 — серопозитивный РА с системными проявлениями (вовлечение других органов и систем) имелся у 35,3% пациентов; M05.8 — другие серопозитивные формы РА (варианты серопозитивного РА, не уточненные в подрубриках) — у 47,1% и M06.0 — серонегативный РА — у 17,6%.

Таблица 1. Основные характеристики общей когорты пациентов ($n=188$)
Table 1. Main characteristics of the overall patient cohort ($n=188$)

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm SD$	56,0 $\pm$ 12,1
Женщины, n (%)	154 (82)
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [7,0; 18,0]
РФ+, n (%)	134 (92) из 146
АЦЦП+, n (%)	171 (92) из 186
D2T РА, n (%)	17 (9)
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 4]
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1]
Боль по ВАШ, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [3,0; 5,0]
DAS28-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,9 [2,3; 3,5]
DAS28-СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,8; 4,2]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [7,0; 16,0]
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,8 [8,0; 16,4]
СД/ожирение/АГ/ИБС, %	6,9/32/23/25
ЛТ БАРИ: 1/2/ ≥ 3 , %	62,2/14,9/22,9
Предшествующая терапия ГИБП/тс БПВП, n (%)	71 (37,8)
Сопутствующая терапия на момент включения МТ/ЛЕФ/ССЗ/ГКХ/ГК, n	51/37/21/23/13

Примечание. Процент больных рассчитан от числа протестированных.

Коморбидная нагрузка была высокой и практически универсальной: у всех больных диагностированы ИБС, СД и ожирение, в 94,1% случаев — ХОБЛ, в 64,7% — АГ. Такой профиль (высокая доля серопозитивности/двойной серопозитивности + системные проявления и тяжелая коморбидность) указывает на активный и резистентный фенотип заболевания, характерный для D2T РА, и обуславливает повышенные требования к мониторингу безопасности и сопутствующей терапии на фоне таргетного лечения.

Таблица 2. Динамика индексов активности в общей когорте пациентов от В1 к В3 ($n=188$)
Table 2. Changes in activity indices in the overall patient cohort from V1 to V3 ($n=188$)

Показатель	В1	В2	В3
DAS28-СРБ:			
$M \pm SD$	3,01 $\pm$ 1,05 ($n=185$)	2,75 $\pm$ 1 ($n=186$)	2,73 $\pm$ 0,96 ($n=176$)
Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,94 [2,28; 3,55] ($n=185$)	2,68 [1,94; 3,36] ($n=186$)	2,69 [2,01; 3,26] ($n=176$)
DAS28-СОЭ:			
$M \pm SD$	3,55 $\pm$ 1,14 ($n=140$)	3,28 $\pm$ 1,1 ($n=150$)	3,32 $\pm$ 1,1 ($n=141$)
Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,8; 4,2] ($n=140$)	3,2 [2,58; 3,92] ($n=150$)	3,2 [2,55; 3,84] ($n=141$)
CDAI:			
$M \pm SD$	12,58 $\pm$ 8,31 ($n=185$)	11,17 $\pm$ 7,11 ($n=186$)	11,07 $\pm$ 8,06 ($n=176$)
Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [7; 16] ($n=185$)	10 [6; 14] ($n=186$)	10 [6; 14] ($n=176$)
SDAI:			
$M \pm SD$	13,39 $\pm$ 8,7 ($n=185$)	11,61 $\pm$ 7,33 ($n=186$)	11,54 $\pm$ 8,25 ($n=176$)
Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,77 [8; 16,39] ($n=185$)	10,11 [7; 14,08] ($n=186$)	10 [6,23; 14,6] ($n=176$)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Динамика активности РА на фоне лечения в общей когорте пациентов, n (%)
Table 3. Changes in RA activity during treatment in the overall patient cohort, n (%)

Показатель	n	ремиссия	низкая	Активность РА умеренная	высокая	ремиссия+низкая
DAS28-СРБ:						
B1	185	69 (37,3)	52 (28,1)	57 (30,8)	7 (3,8)	121 (65,4)
B2	186	85 (45,7)	45 (24,2)	51 (27,4)	5 (2,7)	130 (69,9)
B3	176	80 (45,5)	45 (25,6)	49 (27,8)	2 (1,1)	125 (71)
DAS28-СОЭ:						
B1	140	28 (20)	27 (19,3)	73 (52,1)	12 (8,6)	55 (39,3)
B2	150	40 (26,7)	35 (23,3)	66 (44,0)	9 (6,0)	75 (50,0)
B3	141	38 (27)	32 (22,7)	64 (45,4)	7 (5)	70 (49,6)
CDAI:						
B1	185	6 (3,2)	81 (43,8)	78 (42,2)	20 (10,8)	87 (47,0)
B2	186	10 (5,4)	95 (51,1)	70 (37,6)	11 (5,9)	105 (56,5)
B3	176	10 (5,7)	96 (54,5)	60 (34,1)	10 (5,7)	106 (60,2)
SDAI:						
B1	185	7 (3,8)	79 (42,7)	85 (45,9)	14 (7,6)	86 (46,5)
B2	186	11 (5,9)	94 (50,5)	71 (38,2)	10 (5,4)	105 (56,5)
B3	176	9 (5,1)	94 (53,4)	65 (36,9)	8 (4,5)	103 (58,5)

Место БАРИ в алгоритме терапии. БАРИ назначался преимущественно в 1-й ЛТ (n=117, 62,2%); 28 (14,9%) больных получали его во 2-й ЛТ, 43 (22,9%) – в ≥3. У 117 (62,2%) пациентов лечение ГИБП/тсБПВП ранее не проводилось; 71 (37,8%) пациенту БАРИ был назначен после предшествующей таргетной терапии. В этой группе 28 больных получали ранее иФНОα, 15 – иИЛ6; 8 – РТМ, 7 – АБЦ, 9 – иЈАК, 2 – прочие/неуточненные ГИБП/тсБПВП и у 2 больных соответствующей информации нет.

Динамика активности РА в общей когорте. В общей когорте отмечено снижение значений стандартных индексов активности (DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI) от B1 к B3 (табл. 2).

На фоне терапии отмечалось увеличение числа больных с ремиссией и НАЗ (табл. 3).

Доля пациентов с ремиссией или НАЗ увеличилась по CDAI с 47,0% на момент B1 до 60,2% к B3; по SDAI – с 46,5 до 58,5%; по DAS28-СОЭ – с 39,3 до 49,6%; по DAS28-СРБ – с 65,4 до 71,0%. Изменения были статистически значимыми для DAS28-СОЭ (p=0,045), CDAI (p=0,003) и SDAI (p=0,005), но не для DAS28-СРБ (p=0,277).

Подгруппы по предшествующим классам терапии. В субанализах по предшествующим классам терапии динамика

Таблица 4. Подгруппы пациентов в зависимости от предшествующей терапии разными классами ГИБП/тсБПВП

Table 4. Patient subgroups according to prior therapy with different classes of bDMARDs/tsDMARD

Предшествующая терапия	DAS28-СОЭ, Ме B1	Δ, % B3	CDAI, Ме B1	Δ, % B3
Без ГИБП/тсБПВП	3,54	3,39 -4,2	12,82	11,25 -12,2
иФНОα	3,74	3,40 -9,1	12,56	10,76 -14,3
иИЛ6	4,02	2,99 -25,6	14,47	10,88 -24,8
АБЦ	3,77	3,18 -15,6	10,67	8,92 -16,4
иЈАК	3,69	3,58 -3,0	11,40	12,44 +9,1
РТМ	4,06	3,35 -17,5	14,00	11,00 -21,4

активности заболевания на фоне лечения БАРИ оказалась неоднородной и зависела от механизма действия препарата, с которого проводилось переключение.

В целом снижение DAS28-СОЭ к B3 наблюдалось во всех подгруппах, однако выраженность эффекта варьировалась от минимальной после применения иЈАК до максимальной после терапии иИЛ6. Сходные закономерности отмечались и при оценке CDAI.

Наиболее заметное улучшение зафиксировано у пациентов, переключенных на БАРИ после иИЛ6 (p=0,0174). Это может отражать комплементарность путей ЈАК/STAT и ИЛ6-зависимого воспаления: при недостаточной эффективности иИЛ6 переход на иЈАК обеспечивает более широкий контроль цитокиновых каскадов и подавление активности заболевания. Дополнительным объяснением служит более высокая исходная активность (например, по DAS28-СОЭ), что дает больший «потенциал» для абсолютного снижения, однако достигнутая динамика выглядит существенной и в относительных величинах.

При переключении на БАРИ после терапии иФНОα и АБЦ отмечено устойчивое, хотя и умеренное, улучшение (табл. 4). Снижение индексов активности в реальной практике у части больных соответствует клинически значимой положительной динамике и подтверждает рациональность смены механизма действия при недостаточном ответе на предыдущую терапию ГИБП. Схожая по масштабу динамика выявлена и в подгруппе, ранее получавшей РТМ, что указывает на целесообразность переключения на иЈАК после анти-В-клеточной терапии.

Иная картина наблюдалась при переключении с одного иЈАК на другой. Зарегистрированное при этом минимальное снижение активности может указывать на истощение потенциала эффективности у части пациентов и/или на более тяжелый фенотип с множе-

ственной резистентностью, который чаще попадает в этот сценарий. Эти данные поддерживают тактику смены механизма действия при недостаточном ответе на предшествующий иJAK вместо повторного назначения препарата того же класса.

У пациентов, не получавших ранее ГИБП/тсБПВП, изменения были наименьшими в относительных величинах. Это может объясняться более низкой исходной активностью (эффект «низкого потолка»), более ранним достижением целевого состояния к промежуточным визитам, а также параллельной деэскалацией сопутствующей терапии (например, ГК), что может частично нивелировать «видимое» уменьшение активности заболевания.

Следует учитывать ряд факторов, способных влиять на сопоставимость подгрупп: различия в исходной активности и длительности заболевания, неодинаковое использование БПВП и ГК, размер подгрупп и несбалансированность ковариат, а также множественные сравнения и ограниченная мощность анализа для отдельных траекторий (особенно иJAK→иJAK и пост-ИЛ6). В связи с этим результаты, кроме случая с иИЛ6 (для которого подтверждена статистическая значимость), следует трактовать прежде всего как описательные, но клинически ориентирующие: после неудачи иИЛ6 целесообразен переход на иJAK; после неудачи иJAK предпочтительна смена механизма действия.

Оптимизация сопутствующей терапии. К В3 более чем у половины пациентов (52,1%) оказалось возможным снизить дозу ГК (21,7%) или отменить их (30,4%), одновременно отмечалось уменьшение доли больных, получавших МТ, и его дозы как в общей когорте, так и в подгруппе D2T PA.

Подгруппа D2T PA: клиническая эффективность. В подгруппе D2T PA на фоне терапии БАРИ зафиксировано статистически значимое уменьшение показателей активности заболевания, при этом не отмечено статистически значимой динамики суммарных индексов (вероятно, вследствие малой мощности анализа). ОА3В и ОА3П также снизились (в обоих случаях на 17,5%; табл. 5).

Обсуждение. Основные результаты. В нашей когорте пациентов БАРИ обеспечил клинически значимое снижение активности РА, а в ряде случаев и возможность деэскалации сопутствующей терапии (в том числе ГК). Эти данные согласуются с результатами РКИ RA-BEAM, в котором БАРИ превосходил плацебо и демонстрировал преимущество по ряду параметров по сравнению с АДА [3]. Данные реальной клинической практики, в частности многоцентровые когортные исследования и обзоры, также подтверждают эффективность БАРИ и удержание на терапии этим препаратом [5, 6].

Стратегии переключения и выбор механизма действия. В дополнительных анализах нашей когорты наибольшее снижение активности наблюдалась у пациентов, переключенных на БАРИ после иИЛ6, тогда как после предшествующей терапии иJAK эффект был менее выраженным. Это согласуется с результатами наблюдательных исследований и обзоров, указывающими, что смена класса препаратов может давать более

Таблица 5. Динамика показателей активности в подгруппе D2T PA (n=17)
Table 5. Changes in activity measures in the D2T RA subgroup (n=17)

Показатель	В1	В3	Δ, %1	p
ЧПС, М±SD	1,12±1,2	0,29±0,6	-74,1	<0,05
ЧБС, М±SD	4,06±1,8	1,64±1,5	-59,6	<0,05
DAS28-COЭ, Me	3,93	3,21	-18,3	>0,05
DAS28-CPБ, Me	3,20	2,44	-23,8	>0,05
CDAI, Me	13,65	8,93	-34,6	>0,05
SDAI, Me	15,26	9,25	-39,4	>0,05
ОА3В, см, Me	4,24	3,50	-17,5	>0,05
ОА3П, см, Me	4,24	3,50	-17,5	>0,05

предсказуемый клинический эффект, чем циклическое переключение внутри класса иJAK [7]. Это соответствует современным рекомендациям по поэтапной эскалации и смене механизма действия в стратегии Treat-to-Target [1].

Стероидсберегающий эффект и оптимизация применения тсБПВП. Снижение дозы ГК и доли получающих их пациентов в нашей выборке соответствует международным рекомендациям, последовательно регламентирующим минимизацию дозы и отмену ГК при достижении контроля активности заболевания [1]. В реальной практике ранее также были продемонстрированы возможность уменьшения дозы пероральных ГК и вероятность их отмены на фоне применения иJAK, эти наблюдения совпадают с нашими результатами [8]. Дополнительно изучение БАРИ в длительных расширенных наблюдательных исследованиях свидетельствует об устойчивости контроля заболевания и возможности уменьшения дозы препарата у части пациентов при сохранении эффективности, что важно для индивидуализации стратегий деэскалации терапии [9].

D2T PA: «трудная» популяция и ожидаемая мощность. Подгруппа D2T PA, по определению EULAR, объединяет пациентов с множественной неэффективностью, сохраняющейся активностью и трудностями при выборе терапии; именно у них традиционно хуже прогноз и выше коморбидность [2, 10, 11]. При этом даже в такой подгруппе мы зафиксировали выраженное снижение активности артрита (ЧПС/ЧБС). Отсутствие статистической значимости в отношении части суммарных показателей, несмотря на клинически заметное улучшение, вероятнее всего, отражает ограниченную мощность анализа (малое число наблюдений), что подчеркивает важность последующих более крупных исследований, посвященных D2T PA. Авторы обзорных публикаций последних лет сходятся в том, что D2T PA — гетерогенное состояние, требующее гибкой смены механизма действия и адресной деэскалации сопутствующей терапии [2, 10, 11].

Безопасность и длительное наблюдение. Наши данные о безопасности ограничены структурой регистра. Однако, по материалам крупных интегрированных баз данных и долгосрочных расширенных исследований, профиль риска БАРИ сопоставим с описанным в РКИ при многолетнем применении, что следует учитывать при принятии клинических решений и мониторинге [12].

Клиническая важность данных. БАРИ — эффективный препарат для лечения РА на разных этапах терапии в реальной практике с доказанным потенциалом снижения активности заболевания и возможностью уменьшения лекарственной нагрузки [6]. После неудачи терапии и ИЛ6 переход на иJAK (в том числе БАРИ) представляется рациональным; при неэффективности предшествующего иJAK переключение внутри класса JAK в настоящем исследовании не сопровождалось снижением активности заболевания [7].

Сильные стороны и ограничения исследования. Работа отражает реальную клиническую практику крупного городского регистра, охватывает полную когорту пациентов, начавших терапию БАРИ ($n=188$), и дает представление о месте этого препарата в комплексной фармакотерапии ($1/2 \geq 3$ ЛТ) и стратегиях переключений после применения таргетных препаратов с разным механизмом действия, а также о его стероидсберегающем эффекте и частоте применения и дозах МТ.

Существенным преимуществом является анализ подгруппы пациентов с D2T РА по данным реальной клинической практики. Исходы оценены с помощью стандартизированных индексов (DAS28-СОЭ/СРБ, CDAI, SDAI), суставного счета (ЧБС/ЧПС), ОАЗВ, ОАЗП с наблюдением на протяжении трех визитов.

Ретроспективный дизайн и отсутствие контрольной группы и рандомизации создают риск ошибочных оценок: выбор БАРИ, ЛТ и деэскалация сопутствующего лечения могли зависеть от исходной тяжести РА и коморбидности. Как и в любом регистре, возможны несинхронность визитов, пропуски и ошибки кодирования. Набор показателей, оцениваемых пациентом (ПОП), и рентгенологических исходов в этой работе также ограничен. Мы не анализировали данные о безопасности, поэтому оценка рисков требует осторожности.

Некоторые подгруппы пациентов (особенно с D2T РА и отдельными траекториями переключения, включая иJAK→иJAK) были малочисленными, что снижает мощность анализа и устойчивость оценок; множественные сравнения, несмотря на FDR-коррекцию, не исключают риск ошибок I/II рода. Так, пациенты, не дошедшие до В3, меньше представлены в анализе динамики. Наконец, исследование опирается на один региональный регистр, что ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на другие сегменты здравоохранения.

Несмотря на перечисленные ограничения, согласованность результатов по нескольким стандартным показателям (DAS28-СОЭ/СРБ, CDAI/SDAI, ЧБС/ЧПС) и их воспроизводимость в разных вариантах терапии подтверждают основное заключение: БАРИ эффективен в рутинной практике и позволяет уменьшить потребность в ГК; даже в группе D2T РА отмечено клинически значимое снижение активности артрита.

Направления дальнейших исследований. Необходимы проспективные многоцентровые исследования с использованием унифицированных показателей (включая ПОП), протоколов деэскалации терапии ГК и методов выравнивания сравняемых групп для уточнения относительной эффективности БАРИ после применения разных классов ГИБП/тсБПВП, в том числе у пациентов с D2T РА.

Заключение. Как показал анализ реальной клинической практики Москвы, БАРИ обеспечивал устойчивое снижение активности РА в общей когорте и возможность деэскалации сопутствующей терапии, включая уменьшение дозы ГК и их отмену. В подгруппе D2T РА выявлено выраженное уменьшение ЧПС/ЧБС, что указывает на клиническую пользу применения БАРИ даже при множественной неэффективности предшествующей терапии. Подгрупповой анализ подтверждает рациональность стратегий переключения с изменением механизма действия терапии, в частности переход на иJAK после неудачи иИЛ6. Ограничения, связанные с ретроспективным дизайном, гетерогенностью и малой численностью подгруппы D2T РА, требуют осторожной интерпретации и подтверждения полученных результатов в более крупных проспективных исследованиях. В совокупности наши данные позволяют рассматривать БАРИ как эффективный препарат на разных этапах терапии РА, обладающий потенциалом для снижения лекарственной нагрузки и улучшения долгосрочных исходов.

Благодарности

Авторы выражают признательность Medical Advisers Group за помощь в планировании и проведении статистического анализа, обработке и верификации результатов, а также за методическую поддержку при подготовке и редактировании рукописи. Отдельная благодарность Якову Пахомову за содержательные комментарии и вклад в улучшение статистической части и структуры статьи. Ответственность за интерпретацию данных и окончательное содержание рукописи целиком лежит на авторах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.
- Hofman ZLM, Roodenrys NMT, Nikiphorou E, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: what have we learned and what do we still need to learn? *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Jan 1;64(1):65–73. doi: 10.1093/rheumatology/keae544.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652–662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
- Hernandez-Cruz B, Kiltz U, Avouac J, et al. Systematic Literature Review of Real-World Evidence on Baricitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2023 Dec;10(6):1417–1457. doi: 10.1007/s40744-023-00591-9.
- Garcia-Vivar ML, Prior-Espacal A, Fakhouri W, et al. Patient Profile and Outcomes Among Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Baricitinib Versus Other Therapies in Spain: The RA-BE-REAL Study. *Rheumatol Ther*. 2025 Oct;12(5):889–907. doi: 10.1007/s40744-025-00781-7.
- Alten R, Burmester GR, Matucci-Cerinic M, et al. The RA-BE-REAL Multinational, Prospective, Observational Study in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Baricitinib, Targeted Synthetic, or Biologic Disease-Modifying Therapies: a 6-Month Interim Analysis. *Rheumatol Ther*. 2023 Dec;10(6):1575–1595. doi: 10.1007/s40744-023-00597-3.
- Taylor PC, Laedermann C, Alten R, et al. A JAK Inhibitor for Treatment of Rheumatoid Arthritis: The Baricitinib Experience. *J Clin Med*.

2023 Jul 6;12(13):4527. doi: 10.3390/jcm12134527.

8. Conigliaro P, Minerba C, Vendola A, et al. The steroid-sparing effect of JAK inhibitors across multiple patient populations. *Front Immunol*. 2024 Apr 12;15:1376476. doi: 10.3389/fimmu.2024.1376476.

9. Edwards CJ, Krönke G, Avouac J, et al. Baricitinib Dose Reduction in Patients With Rheumatoid Arthritis Achieving Sustained Disease Control: Final Results From the RA-BEYOND Study. *J Rheumatol*. 2025

Apr 1;52(4):316-322. doi: 10.3899/jrheum.2024-0906.

10. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.

11. Cincinelli G, Maioli G, Posio C, et al. Truth unveiled by time and the marbled definition of D2T-RA: retrospective analysis on the persistence of the difficult-to-treat status among refractory RA patients. *Arthritis Res*

Ther. 2024 Sep 17;26(1):161. doi: 10.1186/s13075-024-03390-x.

12. Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):335-343. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221276.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.10.2025/25.12.2025/29.12.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

Гаврикова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-8414-1545>

Долгов В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8007-5499>

Симонова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8372-6995>

Загребнева А.И. <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>

Патогенетические и метаболические основы лечебного питания при ревматических заболеваниях

Барановский А.Ю.¹, Маслянский А.Л.¹⁻³

¹Медицинский институт ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ²Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2; ³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Лечебно-профилактическое питание является не только средством обеспечения больных необходимыми питательными веществами для покрытия метаболических расходов организма, но и важным нелекарственным методом коррекции многих патогенетических механизмов заболеваний, усиления действия фармакотерапии, нормализации адаптационно-компенсаторных и регуляторных блоков саногенеза. На основе современных данных литературы и собственных материалов авторы анализируют лечебное воздействие компонентов диеты на важнейшие механизмы развития ревматических заболеваний (РЗ). Представлены алгоритмы индивидуализации программ лечебного питания для больных с основными РЗ. Рассмотрены принципы современной клинической диетологии, которые могут представлять интерес для практических врачей.

Ключевые слова: диетотерапия ревматических заболеваний; диетическая коррекция нарушений метаболизма.

Контакты: Андрей Юрьевич Барановский; baranovsky46@mail.ru

Для цитирования: Барановский АЮ, Маслянский АЛ. Патогенетические и метаболические основы лечебного питания при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2026;20(1):106–112. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-106-112>

Pathogenetic and metabolic basis of therapeutic nutrition in rheumatic diseases

Baranovsky A.Yu.¹, Maslyanskiy A.L.¹⁻³

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

¹7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia; ²2, Akkuratova Street, Saint Petersburg 197341, Russia; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Therapeutic and preventive nutrition is not only a means of providing patients with essential nutrients to meet the metabolic demands of the body, but also an important non-pharmacological method for correcting multiple pathogenetic mechanisms of disease, enhancing the effects of pharmacotherapy, and normalizing adaptive-compensatory and regulatory components of sanogenesis. Based on contemporary literature data and own data, the authors analyze the therapeutic effects of dietary components on key mechanisms involved in the development of rheumatic diseases (RDs). Algorithms for individualizing therapeutic nutrition programs for patients with major RDs are presented. Principles of modern clinical dietetics that may be of interest to practicing physicians are also discussed.

Keywords: dietary therapy in rheumatic diseases; dietary correction of metabolic disorders.

Contact: Andrey Yuryevich Baranovsky; baranovsky46@mail.ru

For citation: Baranovsky AYu, Maslyanskiy AL. Pathogenetic and metabolic basis of therapeutic nutrition in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):106–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-106-112>

С каждым годом увеличивается число людей, страдающих ревматическими заболеваниями (РЗ) [1]. Болезни опорно-двигательного аппарата считаются одними из самых распространенных и социально значимых, особенно в пожилом возрасте. Они приводят к ограничению активности, снижению способности к самообслуживанию, часто становятся причиной инвалидности и сопровождаются серьезными физическими, а иногда и психологическими страданиями.

В последние десятилетия в области теоретической и практической ревматологии отмечается значительный прогресс. Описаны новые нозологические единицы, среди ко-

торых особое внимание уделяется аутовоспалительным заболеваниям, аксиальному и периферическому спондилоартритам, метаболическим и ассоциированным с применением противоопухолевых препаратов из группы ингибиторов контрольных точек (checkpoint inhibitors) артропатиям. Получены фундаментальные данные об этиологии и патогенезе ряда заболеваний, разработаны современные методы диагностики — иммунологические, морфологические, биохимические и изотопные. Эти достижения сформировали прочную основу для ранней диагностики и адекватного лечения многих РЗ.

Диетотерапия представляется потенциально мощным инструментом общебиологического воздействия, учитывая способность нутриентов модулировать экспрессию до 50% входящих в состав человеческого генома генов [2]. Диетотерапия — неотъемлемый компонент комплексного лечения больных РЗ [3]. Индивидуально подобранные диетические программы с учетом патогенеза заболевания у конкретного пациента могут способствовать коррекции метаболических нарушений, снижению выраженности иммуновоспалительных процессов, активизации регенерации, цитопротекции, стимуляции ангиогенеза, «смягчению» патологического влияния гипоксии и антиоксидантных нарушений на течение заболевания и др. Особое значение придается попыткам нивелировать с помощью диетических программ такие осложнения лекарственной терапии, как индуцированный глюкокортикоидами (ГК) остеопороз, повышение массы тела, нарушения углеводного и липидного обмена, а также повлиять на универсальное системное проявление воспалительных заболеваний — атеросклероз [3].

С сожалением приходится констатировать, что клиницисты (ревматологи, терапевты, диетологи и другие специалисты), участвующие в лечении больных РЗ, далеко не всегда максимально используют возможности лечебного питания для повышения эффективности медикаментозной терапии, физиотерапии, эфферентной терапии и др. На наш взгляд, это связано в большей степени с недостаточной информированностью врачей о лечебно-профилактических свойствах пищевых продуктов и особенностях восстановительного и saniрующего воздействия компонентов пищи на организм больного. В представленном обзоре авторы попытаются восполнить указанный пробел, уделив особое внимание принципам индивидуализации диетотерапии при РЗ.

Для разработки патогенетически обоснованной диетотерапии необходимо учитывать не только ключевые механизмы развития РЗ, но и сопутствующие процессы и осложнения. Согласно современным данным, в формировании РЗ могут участвовать следующие патофизиологические процессы, определяющие клинические особенности заболеваний у конкретного пациента [4]:

- метаболические нарушения в костях, суставах, около-суставных и других тканях;
- воспаление (в том числе с явлениями интоксикации);
- дегенеративно-дистрофические процессы (включая дистрофию, атрофию и склероз);
- аллергические реакции;
- аутоиммунная агрессия;
- иммунодефицитные состояния;
- нарушения обменных процессов (белкового, липидного, водно-электролитного, витаминно-минерального и др.);
- расстройства региональной гемодинамики и микроциркуляции;
- гипоксия и нарушения антиоксидантной защиты.

Диетотерапия способна оказывать как патогенетический, так и общеукрепляющий эффект. Патогенетическое воздействие диетотерапии включает в себя модуляцию функциональной активности иммунной системы, повышение неспецифической резистентности организма, десенсибилизацию, активацию неспецифических противовоспалительных механизмов, снижение интоксикации [5]. Не меньшую роль играет повышение под влиянием диетотерапии саногенети-

ческого и регенераторного потенциала организма за счет воздействия на процессы центральной и периферической гемодинамики, улучшения тканевой микроциркуляции, снижения функциональной нагрузки на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт (в частности, уменьшение проницаемости кишечной стенки) и почки, коррекции метаболических нарушений, повышения эффективности фармакотерапии [6–8]. Оба направления равнозначны и требуют применения специализированных диетических стратегий, адаптированных к патогенезу конкретного заболевания.

Диетическая коррекция воспалительных нарушений

Воспаление — универсальный патологический процесс, повреждающий соединительнотканые структуры при РЗ. Условно можно выделить группу заболеваний, в патогенезе которых ведущую роль играет развитие «высокоуровневого» воспаления («high grade inflammation»). Классическими представителями данной группы заболеваний являются ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты, системные васкулиты, диффузные заболевания соединительной ткани, микрокристаллические артриты, ревматическая полимиалгия.

Существенные патогенетические отличия имеют нозологические формы, преимущественно связанные с развитием «низкоуровневого» воспаления («low grade inflammation»), характерного для остеоартрита (ОА). С помощью диетических подходов можно повлиять на патогенез этих РЗ за счет воздействия как на метаболизм (и, опосредованно, на структуру) соединительной ткани, так и на собственно воспалительные и обменные процессы клеток врожденного и приобретенного звеньев иммунитета [9].

Ранее было непонятно, как пищевые продукты могут влиять на воспаление. В настоящее время установлена ключевая роль таких производных жирных кислот, как простагландины (ПГ), лейкотриены и резольвины, в патогенезе воспалительного процесса [10]. Экспериментальными данными доказано, что диета может воздействовать на продукцию ПГ, модифицируя течение воспаления [11]. Особенно это касается воспалительных заболеваний суставов, таких как РА и псориатический артрит, а также ОА. Если РА связан прежде всего с иммуновоспалительным процессом, то ОА — первично дегенеративное заболевание суставного хряща с вторичными изменениями в кости и окружающих сустав тканях, при котором, однако, повреждение хряща различными механизмами сопровождается развитием «низкоуровневого» воспаления в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях, что приводит к появлению симптомов заболевания и ускоряет дальнейшую дегенерацию хрящевой ткани и процессы ремоделирования сустава [12]. Генетические факторы играют определенную роль при некоторых семейных формах ОА, но в большинстве случаев ведущим фактором риска данного заболевания становится чрезмерная нагрузка на суставной хрящ (как результат врожденной дисплазии сустава, профессиональной вредности, ожирения и т. д.).

Потеря мышечной ткани при РЗ может быть связана как с воспалительным процессом (катаболическое влияние продуцируемых локально цитокинов), так и с атрофическими нарушениями, возникающими при длительной неподвижности суставов из-за боли. Системный иммунный процесс, протекающий при РА с лихорадкой и другими проявлениями, сопровождается анорексией, потерей массы тела, вплоть до истощения при тяжелом течении заболевания. Возникающий

отрицательный азотистый баланс в таких случаях также влияет на потерю мышечной ткани [13].

Воспаление — сложный процесс, который включает выработку провоспалительных молекул, в том числе таких цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин (ИЛ) 1. Они активируют липолиз и глюконеогенез, вызывая гипергликемию, гиперинсулинемию, повышение уровня свободных жирных кислот, ГК.

В процессе воспаления ключевую роль играют биологически активные жирные кислоты, в частности ПГ и лейкотриены, которые являются метаболитами арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота — полиненасыщенная жирная кислота (ПНЖК), основной предшественник ПГЕ, встраивается в мембранные фосфолипиды и в значительных количествах содержится в активированных лимфоцитах и макрофагах.

Характеристики медиаторов воспаления могут модифицироваться жирными кислотами, находящимися в пище. Омега-3-ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты), содержащиеся в рыбьем жире, отличаются от арахидоновой кислоты наличием дополнительных двойных связей. Поступление этих кислот с пищей приводит к снижению продукции провоспалительных ПГ и тромбоксанов из арахидоновой кислоты, уменьшению агрегационной способности тромбоцитов, уровня триглицеридов и холестерина в крови [14]. При лечении РА препаратами рыбьего жира происходит образование лейкотриена Е5, обладающего меньшей провоспалительной активностью по сравнению с лейкотриеном В4, образующимся из арахидоновой кислоты [15].

Экспериментальные исследования также показали, что увеличение потребления линолевой кислоты (содержащейся в значительных количествах в масле вечернего первоцвета) снижает выработку провоспалительных ПГ за счет конкуренции с арахидоновой кислотой за связывание с циклооксигеназой [16]. Хотя нестероидные противовоспалительные препараты и ГК оказывают более выраженное влияние на синтез провоспалительных медиаторов, модификация диеты может стать дополнительным эффективным средством изменения реактивности тканей, вовлеченных в воспалительный процесс [17].

До недавнего времени диетическая коррекция воспаления в ревматологии основывалась на следующих принципах [18]:

- снижение энергетической ценности рациона в острой фазе с последующим ее повышением по мере стихания воспаления;
- существенное уменьшение употребления легкоусвояемых углеводов;
- гипонатриевая диета (строгое ограничение количества поваренной соли);
- обогащение рациона аскорбиновой кислотой и рутином;
- увеличение доли продуктов с высоким содержанием кальция.

Клиническая значимость при РЗ многих из этих рекомендаций не только сохранилась, но и существенно повысилась с появлением новых данных об ограничении клетками Th17 продукции цитокинов (ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ22), сенолитических эффектах флавоноидов (рутин, кверцетин и др.) [6, 19]

В последние годы изучение роли биологически активных жирных кислот в патофизиологии воспаления показало, что

продукты, богатые ПНЖК, могут эффективно воздействовать на воспалительный процесс [8]. Данные молекулы обладают широким спектром биологического действия, в котором необходимо отметить некоторые ключевые составляющие. Так, ПНЖК являются структурными компонентами клеточных мембран, регулируют обмен веществ (холестерина, фосфолипидов, ряда витаминов), служат предшественниками тканевых гормонов — ПГЕ и ПГФ, — участвуют в метаболизме кожи и стенок кровеносных сосудов, обеспечивают нормальный жировой обмен в печени.

Доказано, что повышенное употребление омега-3-ПНЖК пациентами с РЗ способствует: снижению синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, ФНО α), лейкотриенов и ПГ, являющихся ключевыми медиаторами воспаления [9]. Многочисленные исследования подтверждают прямое противовоспалительное действие омега 3-ПНЖК на различные стадии воспалительного процесса за счет активации антиоксидантных систем, снижения проницаемости сосудов, усиления синтеза противовоспалительных цитокинов [10, 11].

Омега 3-ПНЖК представлены преимущественно в жирной морской рыбе и рыбопродуктах, в некоторых видах растительного масла (соевом, рапсовом, конопляном, из грецких орехов).

Доказанное патогенетическое влияние омега-3-ПНЖК при РЗ позволило определить новые направления диетотерапии при воспалительных заболеваниях суставов. Самое главное — широкое внедрение в рацион питания таких больших продуктов, богатых омега-3-ПНЖК [12]. Для этого рекомендуется употребление жирных сортов рыбы (минога, угорь, семга, лосось, нельма, палтус, осетр, камбала, сельдь жирная, сайра, нототения и др.) в отварном, запеченном (после отваривания), тушеном виде. Оптимальным считается ежедневное употребление 200–250 г рыбных блюд [13]. Если по тем или иным причинам использование такой диеты невозможно, то альтернативой может стать ежедневное назначение этим больным не менее 20 г рыбьего жира в капсулах [14].

Влияние нутриентов на структуру и метаболизм соединительной ткани

Кальций

Основной пищевой материал для строения костей — кальций, который составляет от 1,5 до 2% массы тела взрослого человека. Около 99% кальция находится в костях и зубах.

В последние годы большое внимание привлекает проблема дефицита кальция, прежде всего в старших возрастных группах, особенно у женщин, что связывают с неполноценной диетой. Физиологические нормы употребления кальция для взрослых составляют 1000 мг/сут, для лиц старше 60 лет и беременных или кормящих женщин — 1200 мг/сут. Широкое распространение получило профилактическое применение пищевых кальциевых добавок многими женщинами, связывающими остеопороз с дефицитом кальция. Однако здоровым людям в целях профилактики лучше получать кальций из пищи. Многие продукты питания содержат различное количество кальция, но, безусловно, лучшими его источниками являются молочные продукты, консервированные сардины или лосось с размягченными костями.

Есть разные виды кальциевых добавок, каждая со своими недостатками и преимуществами. Хотя при их использовании

тяжелые неблагоприятные явления обычно не встречаются, хлористый кальций и карбонат кальция могут раздражать желудок и провоцировать метеоризм. Кроме того, добавки карбоната кальция способны вызывать запор, на который часто жалуются пожилые люди, нередко принимающие такие добавки. Переход на лактат кальция или глюконат кальция помогает устранить эту проблему. Однако глюконат кальция иногда провоцирует диарею. Антациды, которые содержат алюминий, могут привести к потере кальция, особенно при использовании диеты с низким содержанием кальция, поэтому их не следует применять больным с гипокальциемией [20]. Костная мука и добавки доломита могут содержать очень незначительные примеси токсичных металлов, таких как мышьяк, свинец, ртуть и кадмий, и поэтому их следует избегать [21].

У восприимчивых людей чрезмерные добавки кальция (>1000–1500 мг/сут) иногда способствуют повреждению почек. При наличии у пациента или его родственников мочекаменной болезни добавки кальция следует применять только под наблюдением врача, при этом их нужно запивать большим количеством воды.

Порою имеются трудности с абсорбцией кальция из добавок. Когда кальций употребляется в составе молочных продуктов, то одновременно с ним поступает и витамин D, необходимый для его усвоения. Однако некоторые добавки содержат только кальций. В карбонат кальция, например, входит самое большое количество кальция по сравнению со всеми другими добавками, но он трудно абсорбируется при дефиците соляной кислоты, который часто встречается у людей старше 60 лет. При пониженной кислотности желудочного сока добавки кальция рекомендуется применять во время еды, поскольку соляная кислота, вырабатываемая в желудке под действием пищи, обеспечивает лучшую абсорбцию кальция. Абсорбция кальция также может усиливаться при приеме добавок с молоком или йогуртом, которые содержат витамин D и лактозу. Поскольку кишечник может абсорбировать только определенное количество кальция за один раз, добавки кальция следует принимать в небольшом количестве [20].

Переизбыток кальция может повлиять на абсорбцию других минеральных веществ — цинка, меди, железа и магния. Существуют данные, указывающие на риск ускорения кальцификации аорты (коронарный кальций), являющегося суррогатным маркером прогрессирования атеросклеротического процесса, под влиянием длительного необоснованного приема пищевых добавок, содержащих легкоусвояемые соли кальция.

Исследования, проведенные в Центре медицинских наук Техасского технического университета в Далласе, показали, что цитрат кальция, наиболее эффективно абсорбируется, в меньшей степени способствует формированию камней почек и вызывает наименьшее количество нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [22].

Помимо диеты, небольшое количество кальция поставляется самим организмом: источником кальция является минеральный состав цитоплазмы клеток, замещающихся в процессах физиологической и репаративной регенерации.

Гормональная регуляция баланса кальция

Сложные физиологические механизмы предназначены для поддержания тонкого баланса во всех системах организма.

Когда содержащая кальций пища проглатывается, различные ее количества абсорбируются в кишечнике и поступают в циркулирующую кровь. Кальций, который непосредственно не используется, хранится в трабекулярной сети в эпифизах длинных трубчатых костей. Лишний кальций выделяется с мочой или фекалиями.

Ряд веществ влияет на абсорбцию кальция и его уровень в крови, например *паратгормон*, вырабатываемый паращитовидными железами. Когда количество кальция в крови падает ниже определенного уровня, паратгормон активирует физиологические процессы в остеокластах. Паратгормон также инициирует трансформацию неактивной формы витамина D (кальцидол) в активную форму (кальцитриол) в паренхиме почек. Усиливая абсорбцию кальция из кишечника и снижая выделение фосфора в мочу, кальцитриол противодействует потере минеральных веществ, увеличивая их концентрацию в крови. Когда уровень кальция в крови повышается, щитовидная железа выделяет гормон кальцитонин, который блокирует действие паратгормона, предотвращая выделение кальция из кости [23].

Женские половые гормоны — *эстрогены* (в небольших количествах присутствуют и у мужчин) — замедляют резорбцию кости, препятствуя стимуляции паратгормоном остеокластов, разрушающих кость, и повышая уровень этого гормона, необходимого для расщепления кальция. Эстрогены также стимулируют секрецию щитовидной железой кальцитонина, который предотвращает резорбцию кости. В постменопаузе синтез эстрогенов снижается, резорбция кости происходит быстрее, чем ее образование, что способствует развитию у женщин остеопороза. В течение первых лет после менопаузы женщины утрачивают до 10% трабекулярной структуры кости и приблизительно 1% кортикального слоя кости в год [23]. Заместительная гормональная терапия помогает остановить или замедлить утрату костной массы, и сейчас она проводится многим женщинам с высоким риском развития остеопороза [24].

Приблизительно 85% минерального *фосфора* в организме соединяется с кальцием в виде гидроксиапатита в костях и зубах. Совместно с кальцитонином фосфор стимулирует производство трабекулярной ткани кости. Фосфор также снижает количество кальция, выделяемого с мочой, и увеличивает минерализацию кости.

Соотношение кальция и фосфора, необходимого организму, составляет 1:0,8. Многие пищевые продукты, такие как молоко, содержат достаточное и сбалансированное количество этих минеральных веществ. Фосфор также находится в достаточном количестве в мясе, безалкогольных напитках и других широко употребляемых продуктах, которые не содержат кальций. Таким образом, в средней диете содержится больше фосфора, чем кальция, и этот избыток имеет тенденцию уменьшать количество кальция, абсорбируемого в кишечнике, и увеличивать количество кальция, выводимого с фекалиями. Когда-то считалось, что высокое употребление пищевого фосфора истощает содержание кальция в кости. Однако недавние исследования этого не подтвердили [25].

Витамин D совместно с кальцием участвует в поддержании функции мышц, усилении образования костей и обеспечении их нормального метаболизма. Неактивная форма витамина D, известная как витамин D₃, находится в пище и синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей. Витамин D присутствует во всех тканях организма, но депонируется

Влияние неполноценного питания на клетки иммунной системы и их функции [29, 33, 34]
Impact of nutritional deficiencies on immune system cells and their functions [29, 33, 34]

Недостаток в питании	Фагоциты	Т-лимфоциты	В-лимфоциты	Естественные киллеры	Система комплемента	Клеточный компонент ГЗТ	Синтез антител	Мукозный иммунитет	Продукция цитокинов
Белки	↓	↓↓	↓		↓↓↓	↓↓↓	→	→	↓↓↓
Эссенциальные фосфолипиды	↓↓	↓↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	→	↓↓
Холестерин	↓↓	↓↓	↓		↓	↓	→		↓↓
Витамин А		↓				↓	→	↓↓	→
Витамин Е		↓	↓			↓	→		→
Витамин С	↓↓					↓		→	
Витамины В ₆ , В ₁₂ , фолиевая кислота		↓				↓	→	→	→
Железо	↓	↓				↓			
Цинк	↓	↓↓	↓	↓	→	↓↓	→	→	→
Селен	↓	↓	↓			↓	→	→	→

Примечание. ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа.

прежде всего в печени. Он также метаболизируется в коже и почках. Активная его форма – кальцитриол, который вырабатывается в почках, действует как гормон. Адекватное количество витамина D можно получить из молока, обогащенного витамином D [26], или в результате пребывания в течение нескольких минут на солнце. Другие хорошие источники витамина D – яичные желтки, печень и некоторые сорта рыб с темной мякотью, такие как тунец, сельдь, сардины и лосось. Жир из печени трески и других сортов холодно-водных рыб также является полезным источником витамина D, и иногда используется как добавка витамина D. Однако назначать больным добавки витамина D надо с осторожностью, поскольку его избыток токсичен.

Тяжелые формы дефицита витамина D, которые в настоящее время редко встречаются в России, в том числе у больных РЗ, могут отмечаться у людей, которые большую часть времени проводят в закрытом помещении или не используют пищевые источники этого витамина. У пожилых людей, которые находятся на солнце достаточно времени или употребляют витамин D с пищей, некоторые исследователи отмечают трудности с утилизацией этого витамина, что может привести к его дефициту [27].

Рассматривая роль витамина D в течении и лечении РЗ, следует обратить внимание на его противовоспалительные свойства. Активная форма витамина D (1,25-дигидроксивитамин D₃) снижает выработку цитокинов ИЛ17 и ИЛ17F клетками Th17 и, соответственно, является прямым ингибитором дифференцировки Th17. Пероральный прием витамина D₃ был предложен как многообещающий подход к лечению Th17-опосредованных заболеваний, в том числе у больных РА [28].

Влияние нутриентов на состояние иммунной системы

С учетом важнейшей роли врожденных и приобретенных нарушений иммунной системы в патогенезе РЗ иммуномодулирующие воздействия занимают центральное место в программе диетотерапии. Неадекватное питание ослабляет иммунную защиту больных РЗ, делая их более восприимчивыми к инфекциям, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии [19]. Белково-энергетическая и витаминно-минеральная недостаточность влияет практически на все формы иммунитета, но больше всего страдают неспецифические защитные механизмы и клеточный иммунитет. Известно, что функциональное состояние иммунной системы, как и других основных систем жизнеобеспечения, прямо зависит от поступления в организм белков, жиров, витаминов, минеральных веществ (см. таблицу). На основе материалов, представленных в литературе [29, 30], и собственных данных [18, 20] нами сформулированы рекомендации по применению в рационе больных с РЗ так называемых иммуномодулирующих продуктов.

Пищевые иммуномодуляторы:

- продукты с высоким содержанием витамина А (печень говяжья, свиная, тресковая, масло сливочное, яйца, икра кетовая, сметана и сливки, сыр, творог и др.);
- продукты с высоким содержанием β-каротина (облепиха, морковь, шпинат, перец красный, лук зеленый, шавель, печень говяжья, салат, абрикосы, тыква и др.);
- продукты с высоким содержанием витамина Е (масло соевое, хлопковое, кукурузное, подсолнечное, оливковое);

- продукты с высоким содержанием железа (мясо животных и птиц, мясные субпродукты и др.). Повышению всасывания железа в желудочно-кишечном тракте способствуют лимонная и аскорбиновая кислота, а также фруктоза;
- продукты с высоким содержанием цинка (мясо и внутренние органы животных, яйца, рыба, икра кетовая, морепродукты и др.);
- продукты с высоким содержанием селена (морская рыба, морепродукты, особенно креветки, крабы, мидии, кальмары, а также печень, мясо животных и птиц, яйца и др.);
- продукты с высоким содержанием меди (субпродукты — говяжья, свиная и куриная печень, печень и сердце индейки, а также спирулина, какао, шоколад, орехи — кешью, фундук, арахис, семечки подсолнечника, тыквенные, семя льна, морепродукты, раки, сыр козий, соевый — тофу, куркума);
- продукты с высоким содержанием витамина С (шиповник, черная смородина, облепиха и др.);
- продукты с высоким содержанием витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты (фасоль, соя, морская рыба — тунец, лосось, скумбрия, горбуша, сладкий перец, печень, сердце, мясо птицы, морская рыба и морепродукты, яйца, арахис, семечки подсолнечника, соя, свежая петрушка, печень трески в консервах).

Различные фруктовые, ягодные, овощные соки, содержащие высокие концентрации витаминов, минеральных и

биологически активных веществ, обладают клинически доказанными иммуномодулирующими свойствами [30]. К ним относятся сок сельдерея, свежей капусты, спаржи, свекольный, черного винограда, морковный, лимонный, апельсиновый, ананасовый, гранатовый, клюквенный, малиновый, абрикосовый, персиковый, грушевый, клубничный. Следует иметь в виду, что концентрированные овощные и некоторые фруктовые соки, например цитрусовых, способствуют повышению кислотообразующей функции желудка, что может быть опасно для больных РЗ, получающих различные противовоспалительные препараты. В этих случаях соки следует разводить кипяченой водой 1:1.

Важно обратить внимание на исследования, свидетельствующие о высокой частоте (до 45,5%) иммунологически обусловленной пищевой непереносимости (преимущественно не IgE-зависимых вариантов) белковых продуктов животного происхождения у больных с иммуновоспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата [31]. Поэтому в клинической практике нашли подтверждение рекомендации по применению альтернативных (по отношению к животным) белковых продуктов при РЗ [32]: следует 30–50% животного белка в рационе заменить растительным (соевым, рисовым, картофельным, маисовым и др.) белком; увеличить употребление продуктов из маложирного молока; использовать сухие композитные белковые смеси (это соответствует приказам Минздрава России №2-1 от 10.01.2006 г. и №316 от 26.04.2006 г. о внедрении сухих композитных белковых смесей в клиническую практику).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lewis R, Gomez Alvarez CB, Rayman M, et al. Strategies for optimising musculoskeletal health in the 21st century. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2019 Apr 11;20(1):164. doi: 10.1186/s12891-019-2510-7.
- Menichetti G, Barabasi AL, Loscalzo J. Chemical Complexity of Food and Implications for Therapeutics. *N Engl J Med.* 2025 May 8;392(18):1836-1845. doi: 10.1056/NEJMr2413243.
- Gonzalez Cernadas L, Rodriguez-Romero B, Carballo-Costa L. Importance of nutritional treatment in the inflammatory process of rheumatoid arthritis patients; a review. *Nutr Hosp.* 2014 Feb 1;29(2):237-45. doi: 10.3305/nh.2014.29.2.7067.
- Resch H. Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis and Other Disorders. In: Grampp S, editor. *Radiology of Osteoporosis. Medical Radiology.* Springer: Berlin, Heidelberg; 2008.
- Nezamoleslami S, Ghiasvand R, Feizi A, et al. The relationship between dietary patterns and rheumatoid arthritis: a case-control study. *Nutr Metab (Lond).* 2020 Sep 17;17:75. doi: 10.1186/s12986-020-00502-7.
- Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, et al. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients.* 2020 May 18;12(5):1456. doi: 10.3390/nu12051456.
- Ciaffi J, Mitselman D, Mancarella L, et al. The Effect of Ketogenic Diet on Inflammatory Arthritis and Cardiovascular Health in Rheumatic Conditions: A Mini Review. *Front Med (Lausanne).* 2021 Dec 14;8:792846. doi: 10.3389/fmed.2021.792846.
- Yokose C, McCormick N, Choi H. The role of diet in hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Mar 1;33(2):135-144. doi: 10.1097/BOR.0000000000000779
- Чичасова НВ, Годзенко АА, Коротаева ТВ и др. Инновационная терапия заболеваний суставов и позвоночника: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2026. 248 с.
- Chichasova NV, Godzenko AA, Korotaeva TV, et al. Innovative therapy of diseases of joints and spine: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2026. 248 p.
- Navarini L, Afeltra A, Gallo Afflitto G, et al. Polyunsaturated fatty acids: any role in rheumatoid arthritis? *Lipids Health Dis.* 2017 Oct 10;16(1):197. doi: 10.1186/s12944-017-0586-3.
- Андреев КА, Скирденко ЮП, Горбенко АВ и др. Роль диетических факторов в модуляции интенсивности системного воспаления. Профилактическая медицина. 2023;26(2):115-121.
- Andreev KA, Skirdenko YuP, Gorbenko AV, et al. The role of dietary factors in modulating the intensity of systemic inflammation. *Profilakticheskaya meditsina.* 2023;26(2):115-121. (In Russ.).
- Guilak F, Nims RJ, Dicks A, et al. Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix. *Matrix Biol.* 2018 Oct;71-72:40-50. doi: 10.1016/j.matbio.2018.05.008.
- <https://www.healio.com/clinical-guidance/rheumatoid-arthritis/overview-of-rheumatoid-arthritis-overview>
- Djuricic I, Calder PC. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients.* 2021 Jul 15;13(7):2421. doi: 10.3390/nu13072421.
- Cleland LG, James MJ, Proudman SM. Fish oil: what the prescriber needs to know. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):202. doi: 10.1186/ar1876.
- Shrestha N, Cuffea JSM, Hollanda OJ, et al. Linoleic Acid Increases Prostaglandin E2 Release and Reduces Mitochondrial Respiration and Cell Viability in Human Trophoblast-Like Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2019;52(1):94-108. doi: 10.33594/000000007.
- Nordström DCE, Friman C, Konttinen YT, et al. Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs. safflower seed. *Rheumatol Int.* 1995;14(6):231-4. doi: 10.1007/BF00262088.
- Барановский АЮ, Назаренко ЛИ. Дие-

- тотерапия при основных ревматологических заболеваниях. Практическая диетология. 2014;(2):104-109.
- Baranovskii AYU, Nazarenko LI. Diet therapy for major rheumatological diseases. *Prakticheskaya dietologiya*. 2014;(2):104-109. (In Russ.).
19. Mbar KC, Devnarain N, Owira PMO. Potential Role of Polyphenolic Flavonoids as Senotherapeutic Agents in Degenerative Diseases and Geroprotection. *Pharmaceut Med*. 2022 Dec;36(6):331-352. doi: 10.1007/s40290-022-00444-w.
20. Барановский АЮ, Назаренко ЛИ. Ошибки диетотерапии при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Практическая диетология. 2014;(2):94-103.
- Baranovskii AYU, Nazarenko LI. Errors of diet therapy in diseases of the musculoskeletal system. *Prakticheskaya dietologiya*. 2014;(2):94-103. (In Russ.).
21. Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Измерова НИ. Детоксикационное питание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с.
- Pilat TL, Kuz'mina LP, Izmerova NI. Detoxification nutrition. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 688 p.
22. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, et al. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 6;2015(10):CD010057. doi: 10.1002/14651858.CD010057.pub2.
23. Rizzoli R, Bonjour JP. Calcitropic hormones and integrated regulation of calcemia and calcium balance. *Rev Prat*. 1998 Jun 1; 48(11):1178-84.
24. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny*. 2014 Sep;13(4):213-20. doi: 10.5114/pm.2014.44996.
25. Wagner CA. The basics of phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Jan 31;39(2):190-201. doi: 10.1093/ndt/gfad188.
26. Мальцев СВ. Современные данные о витамине D — метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. Практическая медицина. 2020;18(4):4-12.
- Mal'tsev SV. Current data on vitamin D — metabolism, role in the body, features of its use in the practice of a doctor. *Prakticheskaya meditsina*. 2020;18(4):4-12. (In Russ.).
27. Andres E, Lorenzo-Villalba N, Terrade JE, Mendez-Bailon M. Fat-Soluble Vitamins A, D, E, and K: Review of the Literature and Points of Interest for the Clinician. *J Clin Med*. 2024 Jun 21;13(13):3641. doi: 10.3390/jcm13133641.
28. van Hamburg JP, Patrick A, Davelaar SN, et al. Oral vitamin D₃ supplementation has been proposed as a promising approach to the treatment of Th17-mediated diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 2):A1-A94. doi: 10.1136/ard.2010.148981.12
29. Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr*. 2022 Dec 8;9:1082500. doi: 10.3389/fnut.2022.1082500.
30. <https://www.iiste.org/Journals/index.php/FSQM/article/view/49475/51117>
31. Барановский АЮ, редактор. Диетология (Руководство для врачей). 5-е изд. Санкт-Петербург: ПИТЕР; 2025. 1104 с.
- Baranovskii AYU, editor. Dietetics (A Guide for Doctors). 5th ed. Saint-Petersburg: PITER; 2025. 1104 p.
32. Барановский АЮ, Круглова НА. Новый продукт лечебного и диетического питания — смесь белковая композитная сухая, обогащенная кальцием молочного происхождения, в клинической диетологии. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2022;(1-2):64-72.
- Baranovskii AYU, Kruglova NA. A new product of therapeutic and dietary nutrition is a dry protein composite mixture enriched with calcium of dairy origin in clinical dietetics. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2022;(1-2):64-72. (In Russ.).
33. Барановский АЮ, Петров ДП. Лечебное питание при заболеваниях суставов и остеопорозе. Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2011. 38 с.
- Baranovskii AYU, Petrov DP. Therapeutic nutrition for joint diseases and osteoporosis. Educational and methodical manual. Saint-Petersburg: SPbMAPO; 2011. 38 p.
34. Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front Immunol*. 2018 May 16;9:1055. doi: 10.3389/fimmu.2018.01055.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.11.2025/18.01.2026/23.01.2026

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.

Барановский А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

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

Поражение кожи при редких моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Часть 2

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 или аутореактивных Т-клеток. Спектр генетически обусловленных АВЗ достаточно разнообразен и постоянно расширяется. Кожная симптоматика является одним из основных компонентов АВЗ и нередко служит ключом к диагнозу. Это касается как традиционных наиболее изученных моногенных АВЗ (мАВЗ), так и более редких и менее знакомых врачам АВЗ.

В части 1 статьи были представлены характеристики кожных высыпаний при классических мАВЗ (Familial Mediterranean Fever, FMF; Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS; Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, TRAPS; Hyper-IgD Syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD). В части 2 освещены варианты поражения кожи при более редких мАВЗ, в основе которых лежат не только процессы, связанные с активацией интерлейкина 1, но и альтернативные механизмы развития болезни, в том числе через активацию сигнальных путей интерферона (интерферопатии), нейтрофильные дерматозы. Большую помощь в диагностике оказывают не только знание тех или иных кожных проявлений при АВЗ, их правильная интерпретация, но и учет специфических гистологических маркеров, определяемых с помощью морфологического исследования кожи. Тесный контакт ревматолога с дерматологом позволяет своевременно поставить диагноз и начать таргетную терапию.

Ключевые слова: моногенные аутовоспалительные заболевания; поражение кожи; пустулезные кожные высыпания; нейтрофильный дерматоз; интерферопатии; саркоидоз с ювенильным началом.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для цитирования: Салугина СО, Федоров ЕС, Торгашина АВ, Каледа МИ, Бекетова МФ, Суханина АЮ. Поражение кожи при редких моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Часть 2. Современная ревматология. 2026;20(1):113–118. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-113-118>

Skin involvement in rare monogenic autoinflammatory diseases. Part 2

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 the innate immune system and clinically characterized by recurrent episodes of sterile inflammation in the affected organs in the absence of infection, allergy, and high titers of circulating autoantibodies or autoreactive T cells. The spectrum of genetically determined AIDs is quite diverse and continues to expand. Cutaneous manifestations are among the key components of AIDs and often serve as an important clue to diagnosis. This applies both to the classical, most extensively studied monogenic AIDs (mAIDs) and to more rare and less familiar forms of AIDs.

Part 1 of the article presented the characteristics of skin manifestations in classical mAIDs (Familial Mediterranean Fever, FMF; Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS; Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, TRAPS; Hyper-IgD Syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD). Part 2 focuses on patterns of skin involvement in more rare mAIDs, whose pathogenesis is based not only on interleukin-1 activation but also on alternative disease mechanisms, including activation of interferon signaling pathways (interferonopathies) and neutrophilic dermatoses. Diagnostic assessment is greatly facilitated not only by knowledge and correct interpretation of specific cutaneous manifestations in AIDs but also by consideration of characteristic histological markers identified through pathology examination of the skin. Close collaboration between rheumatologists and dermatologists enables timely diagnosis and initiation of targeted therapy.

Keywords: monogenic autoinflammatory diseases; skin involvement; pustular skin eruptions; neutrophilic dermatosis; interferonopathies; early-onset sarcoidosis.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For citation: Salugina SO, Fedorov ES, Torgashina AV, Kaleda MI, Beketova MF, Sukhanina AYU. Skin involvement in rare monogenic autoinflammatory diseases. Part 2. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(1):113–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-113-118>

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 в разных группах АВЗ различаются. В предыдущей публикации (часть 1) были представлены особенности патогенеза и кожных проявлений 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 – ФНО (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, TRAPS), периодический синдром с гипериммуноглобулинемией D / синдром дефицита мевалонат-киназы (Hyper-IgD Syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD), при которых основной причиной развития системного воспаления является гиперпродукция провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) 1 β [4]. В работе K.W. Shwin и соавт. [5] и в нашей предыдущей публикации [6] представлены варианты дерматологических манифестаций редких мАВЗ. В данной статье будут отражены особенности патогенеза и кожных проявлений при редких мАВЗ, связанных с гиперфункцией таких цитокинов, как ИЛ18, ИЛ36, а также с активацией сигнальных путей интерферона (ИФН), – интерферонопатиях.

Пустулезные кожные высыпания и эпизоды лихорадки

Эта группа включает несколько заболеваний, одни из которых полностью или частично ассоциированы с гиперпродукцией ИЛ1, другие не связаны с преимущественно ИЛ1-цитокинотической дисрегуляцией, могут проявляться воспалительным заболеванием костей (стерильным остеомиелитом). Также, согласно другим классификациям, эти заболевания относят к группе нейтрофильных дерматозов [5, 7, 8].

Нейтрофильные дерматозы представляют собой гетерогенную группу состояний, при которых наблюдаются клинически полиморфные поражения кожи, включая пустулы, буллы, абсцессы, папулы, узелки и язвы, а при гистологическом исследовании выявляется богатый нейтрофилами воспалительный инфильтрат [3, 9]. Учитывая возможное вовлечение практически любого органа и системы, несколько лет назад был введен термин «нейтрофильная болезнь» [3]. Прототипом нейтрофильных дерматозов является гангренозная пиодермия – ГП (Pyoderma gangrenosum), которая может быть самостоятельным заболеванием или встречаться в рамках других болезней – ревматических, лимфопролиферативных, гематологических, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). ГП также может манифестировать как синдром при таких АВЗ, как PAPA (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne – пиогенный стерильный артрит, ГП и акне-синдром), PASH (Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis – ГП, акне и гнойный гидраденит) и другие недавно описанные синдромы – PAPASH (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis – пиогенный артрит, ГП, акне, гнойный



Рис. 1. ГП (а) и последствия гнойного гидраденита (б) у пациента с PAPASH

Fig. 1. Pyoderma gangrenosum (a) and sequelae of suppurative hidradenitis (b) in a patient with PAPASH (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis)



Рис. 2. ГП (а) и последствия гнойного гидраденита (б) у пациента с PASS

Fig. 2. Pyoderma gangrenosum (a) and sequelae of suppurative hidradenitis (b) in a patient with PASS (Pyogenic Arthritis, Acne, Suppurative Hidradenitis, Seronegative Spondyloarthritis)

гидраденит), PASS (Pyogenic Arthritis, Acne, Suppurative Hidradenitis, Seronegative Spondyloarthritis – пиогенный артрит, акне, гнойный гидраденит, анкилозирующий спондилит), рис. 1, 2 [10–13].

Ярким представителем группы пиогенных поражений кожи, частично связанных с ИЛ1, является аутосомно-доминантное заболевание – PAPA-синдром, вызванный мутацией в гене *PSTPIP1* и впервые описанный N.M. Lindor и соавт. [12] в 1997 г. Клинически он характеризуется стерильным воспалением кожи и суставов [3, 12–14]. Гиперэкспрессия ИЛ1 β индуцирует неконтролируемую продукцию ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые ответственны за рекрутирование и активацию зрелых нейтрофилов, приводя к нейтрофил-опосредованному воспалительному сценарию [3, 14, 15]. В клинической картине наряду с рецидивирующим артритом с высоким уровнем нейтрофильных лейкоцитов в синовиальной жидкости и лихорадкой отмечаются пустулезные акне и ГП преимущественно нижних конечностей. Элементы могут возникать в местах небольшой травмы, часто развиваются осложнения в виде грубых косметических дефектов, инсулинозависимый сахарный диабет. Типичная гистологическая картина язвенной ГП представлена изъязвлением эпидермиса и дермо-гиподермальным воспалительным инфильтратом, состоящим преимущественно из нейтрофилов; возможна также лейкоцитоклазия, но фибри-

ноидный некроз стенки сосуда всегда отсутствует [3]. В поздних фазах преобладают лимфоциты, гистиоциты и макрофаги, обнаруживается инфильтрат, который в ряде случаев содержит плазматические и гигантские клетки, последние иногда образуют гранулемы.

Моногенный семейный аутовоспалительный *бехчето-подобный синдром* / *синдром гаплонедостаточности A20* — наследственное АВЗ, относящееся к группе убиквитинопатий или релопатий. Этот синдром обусловлен мутацией гена *TNFAIP3* с аутосомно-доминантным механизмом наследования. По клиническим проявлениям напоминает болезнь Бехчета. В основе патогенеза лежит снижение на 50% функции белка A20, ингибирующего ядерный фактор κB (NF κB), что приводит к гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов. Заболевание дебютирует, как правило, в детском возрасте. В клинической картине наряду с рецидивирующим афтозным стоматитом и афтами гениталий, возникающими у большинства пациентов, отмечаются воспалительное поражение кишечника, реж глаз, сердечно-сосудистой системы (перикардит), лихорадка. Выявляется повышение острофазовых маркеров, в отличие от «классических» АВЗ наблюдается высокая частота обнаружения аутоантител. Поражение кожи включает узловатую эритему (УЭ) и сыпь по типу фолликулита [16].

Выделяется группа заболеваний с псориазоподобными изменениями кожи, входящих в группу нейтрофильных дерматозов, — DIRA (Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist — дефицит антагониста рецептора ИЛ1), DITRA (Deficiency of IL-36 Receptor Antagonist — дефицит антагониста рецептора ИЛ36), CAMPS (CARD14-Mediated Psoriasis — моногенная форма псориаза), синдром Маджида, небактериальный остеомиелит (НБО), синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis and Osteitis — синовит, артрит, пустулез, гиперостоз, остит) и др.

DIRA, открытый в 2009 г., является тяжелым рецессивным расстройством, вызванным мутациями Loss-of Function (LOF) в гене *IL1RN*, который кодирует антагонист рецептора ИЛ1 [3, 5, 17]. Основные проявления: неонатальное начало пустулезных высыпаний, мультифокального остеоита и периартикулярные отеки мягких тканей [3, 15, 17, 18]. Характеризуется отсутствием лихорадки, поражением костей по типу остеолитиза, асептического болезненного остеомиелита, балонным вздутием передних отделов ребер, поражением позвонков и черепа, мультифокальным периоститом, артритом, избыточным ростом кости, повышением уровня острофазовых белков. Кожным проявлением DIRA является диффузный пустулезный дерматит с неонатальным началом, который может быть ограничен одной областью или быть генерализованным. При гистологическом исследовании пораженной кожи выявляются плотные нейтрофильные инфильтраты в эпидермисе и поверхностной дерме, формирование гнойничков вокруг стержня волоса, акантоз и гиперкератоз. В глубокой соединительной ткани могут определяться признаки васкулита и периваскулярной нейтрофильной инфильтрации.

Синдром Маджида вызван рецессивными LOF-мутациями в гене *LPIN2*, который кодирует фосфатазу, липин 2, последний играет избыточную роль в обработке фосфолипидов в моноцитах и макрофагах, а также в реакциях врожденного иммунитета. При синдроме Маджида наблюдаются рецидивирующий остеоит и мультифокальный стерильный остеомиелит

с ранним началом. Может возникать легкая или тяжелая, требующая трансфузий гипохромная микроцитарная анемия. Высыпания на коже напоминают таковые при синдроме Свита (Sweet's syndrome), а также при других формах нейтрофильных дерматозов, включая пустулез и тяжелый псориаз [5, 19]. Кожные поражения могут быть зудящими с серозно-кровоянистыми выделениями. При биопсии пораженной кожи выявляется дермальный нейтрофильный инфильтрат с отеком верхней дермы без гистологических признаков васкулита [5].

Синдром DITRA относится к пиогенным нарушениям, не связанным с ИЛ1-цитокиновой регуляцией, обусловлен мутациями в гене *IL36RN*, кодирующем белок-ингибитор ИЛ36, еще один представитель суперсемейства ИЛ1 с аутосомно-рецессивным наследованием [3, 17, 19, 20]. Дебют возможен в любом возрасте. Кожная симптоматика представлена генерализованным пустулезным псориазом в виде распространенной отечной эритемы с множественными пустулами, лихорадкой, повышением уровня острофазовых маркеров. У 46–82% пациентов с генерализованным пустулезным псориазом выявляются мутации в гене *IL36RN*. В связи с этим предполагается перекрест между этими заболеваниями. При обычном бляшечном псориазе данные мутации не находят [3, 17]. Развитие кожного псориаза отмечается также при еще одном похожем на DITRA АВЗ — *CAMPS*, при котором поражается только кожа. Перечисленные выше заболевания могут сочетаться также с воспалительным поражением костей (НБО), которое встречается при CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis — хронический мультифокальный остеомиелит), синдроме SAPHO, синдроме Маджида и др. Гистологическая картина кожи характеризуется внутриэпидермальными губчатыми пустулами со скоплениями нейтрофилов, консолидированных в микроабсцессы. Могут определяться паракератоз, акантоз, кожная нейтрофильная инфильтрация [5, 18, 19].

Васкулопатия и паникулит/липодистрофия

Синдром CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature Syndrome — хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой) и *отупления* характеризуются нейтрофильным дерматозом и относятся к интерферонопатиям 1 типа (CANDLE) и релопатиям (отупления) — отдельным классам АВЗ, в основе которых лежат принципиально иные механизмы, связанные либо с активацией сигнального пути ИФН γ , либо с дефектами убиквитинирования и регуляции сигнального пути NF κB . Классическими представителями интерферонопатий являются протеасомные болезни, ассоциированные с мутацией в гене *PSMB8*. NNS (Nakajo–Nishimura syndrome — синдром Накадзо–Нишимура) — японский аутовоспалительный синдром с липодистрофией, CANDLE и JMP-syndrome (Joints, Muscles, Panniculitis-induced lipodystrophy — синдром суставных контрактур, мышечной атрофии, микроцитарной анемии и паникулит-ассоциированной липодистрофии). Клинические проявления этих синдромов детально описаны в литературе [5, 21–23]. Каждый из них сопровождается нейтрофильным дерматозом с липодистрофией, паникулитом, узелковыми образованиями. Другой класс болезней представляет и недавно описанный синдром отупления, связанный с мутациями в гене *OTULIN/FAM150B*, кодирующем деубиквитиназу отулин



Рис. 3. Кожные изменения у отца (а, б) и дочери (в) с синдромом SAVI

Fig. 3. Cutaneous manifestations in the father (a, b) and daughter (c) with SAVI (STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy) syndrome

с аутосомно-рецессивным типом наследования [23]. Результатом мутации является нарушение отщепления убиквитина от молекул мишеней NEMO (NFκB Essential Modulator), адапторного белка инфламасомы ASC и рецепторов для ФНО, что приводит к гиперфункции указанных молекул и гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ18 и ИФНγ. Заболевание характеризуется ранним началом, лихорадкой, задержкой развития, артралгиями/артритом, диареей. Кожные проявления включают панникулит, липодистрофию, эритематозную сыпь, болезненные узелки, пустулезные элементы, оставляющие после себя рубцы.

Васкулопатия и/или васкулит с Livedo Reticularis

Синдром SAVI (STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy) — васкулопатия новорожденных, ассоциированная с мутацией гена STING (TMEM173), кодирующего белок STING (экспрессия ИФН), является ярким представителем этой группы заболеваний и также относится к интерферопатиям I типа [24, 25]. Дебютирует в первые недели жизни, основные проявления — лихорадка, раннее развитие тахипноэ, поражение легких, включающее интерстициальный легочный фиброз (маркер заболевания), увеличение внутригрудных лимфатических узлов, симметричный эрозивный полиартрит с ульнарной девиацией, миозит, амиотрофию (у отдельных пациентов). Сыпь в виде телеангиэктазий, пустул, пузырьков, располагающаяся на щеках, носу, пальцах кистей и стоп, подошвах, распространяется также на ушные раковины и участки конечностей, подвергающиеся трению, усиливается при воздействии холода (рис. 3). Сыпь эволюционирует с образованием язв и корочек. Проявления васкулопатии: телеангиэктазии, повышенная извитость капилляров и уменьшение числа капиллярных петель ногтевого ложа, рубцевание и деформация хрящей ушных раковин, перфорация носовой перегородки, резорбция костей, гангрена дистальных фаланг пальцев.

Другими АВЗ, при которых доминируют васкулопатия, а также тяжелые нарушения центральной нервной системы,



Рис. 4. Кожные изменения у пациента с СБ

Fig. 4. Cutaneous manifestations in a patient with Blau syndrome

являются синдром Айкарди—Гутьереса (Aicardi—Goutieres, AGS), DADA2 (Deficiency of Adenosine Deaminase 2 — синдром дефицита аденозиндеаминазы 2) и др. DADA2, связанный с мутацией в гене CECR1, передается аутосомно-рецессивным путем. Распространенность в этнических группах: европеоиды, грузинские евреи, жители Индийского субконтинента (Пакистан). Клинические проявления (напоминают узелковый полиартериит): рецидивирующий лакунарный ишемический инсульт в детском возрасте (3–5 лет), рецидивирующие атаки фебрильной лихорадки, гепатоспленомегалия, ишемическое поражение желудочно-кишечного тракта, дигитальные некрозы пальцев кистей, артериальная гипертензия, артралгии, миалгии, повышение уровня СРБ и СОЭ, гипогаммаглобулинемия, снижение концентрации IgM, лимфопения, наличие аутоантител (антиядерного фактора, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к фосфолипидам, ревматоидного фактора). Кожная симптоматика представлена сетчатым ливедо, кожными узелками, пурпурой, могут возникать язвы, а также феномен Рейно [26].

АВЗ с гранулематозными кожными изменениями

Синдром Блау (СБ) / наследственный саркоидоз с ювенильным началом — аутосомно-доминантное мАВЗ, ассоциированное с мутацией в гене NOD2/CARD15. Основное проявление — триада симптомов: неэрозивный артрит с характерными экссудативными изменениями (Boggy-синовит), увеит, дерматит с дебютом обычно в возрасте до 5 лет [27, 28]. Рассматривается как моногенный наследственный вариант саркоидоза. Первый симптом заболевания — эритематозная сыпь с макуло-микропапулезными элементами и нежным шелушением, располагающаяся на туловище и конечностях, оставляющая после себя «грязную» пигментацию. Частота сыпи у детей с СБ достигает 80%. Дифференциальная диагностика проводится с атопическим и пеленочным дерматитом, синдромом Джанотти—Крости, при сильном шелушении — с ихтиозом (рис. 4) [27, 28]. В основе морфологических изменений кожи, как и других проявлений СБ, лежит развитие саркоидных гранул, представляющих собой эпителиоидно-клеточные гранулемы, в состав которых входят также активные макрофаги, многоядерные гигантские клетки и CD4+ Т-лимфоциты. В центре и по периферии имеются моноциты, CD4+, CD8+ Т-лимфоциты и фибробласты. Саркоидная гранулема напоминает туберкулезную, но важнейшим ее отличием является отсутствие творожистого некроза [28]. Био-

шением, располагающаяся на туловище и конечностях, оставляющая после себя «грязную» пигментацию. Частота сыпи у детей с СБ достигает 80%. Дифференциальная диагностика проводится с атопическим и пеленочным дерматитом, синдромом Джанотти—Крости, при сильном шелушении — с ихтиозом (рис. 4) [27, 28]. В основе морфологических изменений кожи, как и других проявлений СБ, лежит развитие саркоидных гранул, представляющих собой эпителиоидно-клеточные гранулемы, в состав которых входят также активные макрофаги, многоядерные гигантские клетки и CD4+ Т-лимфоциты. В центре и по периферии имеются моноциты, CD4+, CD8+ Т-лимфоциты и фибробласты. Саркоидная гранулема напоминает туберкулезную, но важнейшим ее отличием является отсутствие творожистого некроза [28]. Био-

псия кожи с выявлением саркоидных гранул дает результат чаще (в 90% случаев), чем биопсия синови, и может послужить ключом к диагнозу. Вторым по частоте кожным проявлением СБ является УЭ. [27]. Кроме СБ у детей может встречаться и спорадический (мультифакторный) саркоидоз. Дети болеют спорадическим саркоидозом гораздо реже взрослых, дебют заболевания в противоположность СБ отмечается в более позднем подростковом возрасте — в 13–15 лет [29, 30]. Клиническая картина спорадического саркоидоза отличается от таковой при СБ. Из-за большого разнообразия кожных проявлений он получил название «великий имитатор». При саркоидозе выявляются папулы, бляшки, узелки, инфильтративные рубцы, кольцевидные, ангиолопоидные и псориазоподобные элементы, язвы, рубцовая и нерубцовая алопеция, эритродермия, ихтиозоподобные изменения [31]. К наиболее типичным кожным симптомам относятся ознобленная волчанка (*Lupus pernio*), кольцевидные элементы и УЭ. В зависимости от патоморфологической основы кожные проявления саркоидоза подразделяют на специфические — саркоидные гранулемы — и неспецифические, с иной мор-

фологией, отражающей влияние на кожу системного патологического процесса [32]. При этом неспецифические кожные признаки, к которым относится и УЭ, могут иметь не меньшее диагностическое значение и в комплексе с другой симптоматикой привести к правильному диагнозу.

Заключение

Таким образом, кожная симптоматика является одним из ключевых компонентов АВЗ и нередко является ключом к диагнозу. Это касается как традиционных, наиболее изученных МАВЗ, так и более редких АВЗ, менее знакомых специалистам. Большую помощь в диагностике оказывают не только знание и правильная интерпретация кожных проявлений АВЗ, но и учет специфических гистологических маркеров того или иного заболевания, которые можно определить с помощью морфологических методов исследования кожи. Тесный контакт ревматолога с дерматологом позволяет своевременно поставить диагноз и начать таргетную терапию, тем более что именно кожа является первым и наиболее демонстративным органом в ответе на терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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 autoinflammaticus: 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.
- 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.
- Салугина СО, Федоров ЕС, Торгашина АВ и др. Поражение кожи при классических моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Часть 1. Современная ревматология. 2025;19(6):109–116. Salugina SO, Fedorov ES, Torgashina AV, et al. Skin involvement in classic monogenic autoinflammatory diseases. Part 1. *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(6):109–116. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-6-109-116
- Hernandez-Ostiz S, Prieto-Torres L, Xirotagaros 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.
- 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.
- Wallach D, Vignon-Pennamen MD. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Dec;55(6):1066–71. doi: 10.1016/j.jaad.2006.07.016.
- Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol*. 2013 Jun;149(6):762–4. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.2907.
- Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, et al. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol*. 2017 Jun;176(6):1588–1598. doi: 10.1111/bjd.15226.
- Lindor NM, Arsenaault TM, Solomon H, et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1997 Jul;72(7):611–5. doi: 10.1016/S0025-6196(11)63565-9.
- Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol*. 2017 Aug;56(8):811–818. doi: 10.1111/ijd.13603.
- Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer; 2019.
- 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.
- Федоров ЕС, Салугина СО, Захарова ЕЮ и др. Моногенный семейный аутовоспалительный Бехчето-подобный синдром/синдром гаплонедостаточности A20 — новая форма аутовоспалительной патологии. Обзор литературы и описание случаев. Научно-практическая ревматология. 2024;62(2):216–226. (In Russ.). Fedorov ES, Salugina SO, Zakharova EYu, et al. Monogenic familial autoinflammatory Behcet-like syndrome/haploinsufficiency syndrome A20 — a new form of autoinflammatory pathology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(2):216–226. (In Russ.).
- 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.
- Aksentievich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2426–37. doi: 10.1056/NEJMoa0807865.
- Herlin T, Fiirgard B, Bjerre M, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):410–3. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201818.
- Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011 Aug 18;365(7):620–8. doi: 10.1056/NEJMoa1013068.
- Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, et al. Mutation in Proteasome Subunit Type 8 cause Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis

- With Lipodystrophy and Elevated Temperature With Evidence of Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar; 64(3):895-907. doi: 10.1002/art.33368.
22. Федоров ЕС. Протеасомные болезни — новый раздел аутовоспалительной патологии. Современная ревматология. 2013;(4): 38-46.
- Fedorov ES. Proteasomal diseases are a new branch of autoinflammatory pathology. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;(4):38-46. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2013-2437
23. Arts RJW, van der Linden TJ, van der Made CI, et al. OTULIN Haploinsufficiency Related Fasciitis and Skin Necrosis Treated by TNF Inhibition. *J Clin Immunol*. 2023 Dec 22;44(1):10. doi: 10.1007/s10875-023-01630-4.
24. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):507-518. doi: 10.1056/NEJMoa1312625.
25. Салугина СО, Федоров ЕС, Лев НС и др. Синдром SAVI: обзор литературы и семейный случай в практике ревматолога и пульмонолога. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021;100(5):180-187.
- Salugina SO, Fedorov ES, Lev NS, et al. SAVI syndrome: a literature review and a family case in the practice of a rheumatologist and pulmonologist. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2021;100(5):180-187. (In Russ.).
26. Hashem H, Kelly SJ, Ganson NJ, Hersfield MS. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2), an Inherited Cause of Polyarteritis Nodosa and a Mimic of Other Systemic Rheumatologic Disorders. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Oct 5;19(11):70. doi: 10.1007/s11926-017-0699-8.
27. Wouters CH, Maes A, Foley K, et al. Blau Syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Aug 6;12:33. doi: 10.1186/1546-0096-12-33.
28. Федоров ЕС, Каменец ЕА, Раденска-Лоповок СГ и др. Синдром Блау или саркоидоз с ранним началом. Педиатрия. 2016;95(3):86-94.
- Fedorov ES, Kamenets EA, Radenska-Lopovok SG, et al. Blau syndrome or early-onset sarcoidosis. *Pediatriya*. 2016;95(3):86-94. (In Russ.).
29. Shetty AK, Gedalia A. Childhood sarcoidosis: A rare but fascinating disorder. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008 Sep 23;6:16. doi: 10.1186/1546-0096-6-16.
30. Hoffman AL, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr*. 2004 Jan;93(1):30-6.
31. Karada AS, Parish LC. Sarcoidosis: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019 May-Jun;37(3):240-254. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.005.
32. Williams JR, Frey C, Cohen GF. Cutaneous Sarcoidosis in Skin of Color. *J Drugs Dermatol*. 2023 Jul 1;22(7):695-697. doi: 10.36849/JDD.7008.

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 research project №1021051302580-4.

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

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>

Каледа 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>

Изменения композиционного состава тела при заболеваниях скелетно-мышечной системы

Гизатуллина Р.Р., Гафурьянова Э.М., Латыпова Л.А., Тюрин А.В.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа
Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

В обзоре представлены современные данные о нарушениях композиционного состава тела (КСТ) при заболеваниях скелетно-мышечной системы. Рассматриваются изолированные фенотипы в виде ожирения, саркопении, остеопении/остеопороза и их сочетаний как возможные следствия и модуляторы патогенеза заболеваний. Приведены преобладающие фенотипы и их распространенность: при ревматоидном артрите чаще выявляются саркопении, саркопеническое и изолированное ожирение, остеопороз; при псориатическом артрите — избыточная масса тела или ожирение и саркопеническое ожирение; при анкилозирующем спондилите — снижение минеральной плотности кости, остеопороз, саркопении; при остеоартрите — ожирение, саркопеническое ожирение и саркопении. Освещена роль провоспалительных медиаторов и предикторов изменений КСТ. Подчеркнута необходимость оценки КСТ, в том числе при нормальном индексе массы тела, обсуждаются также возможные направления коррекции данных изменений.

Ключевые слова: ожирение; саркопении; остеопороз; остеопения; композиционный состав тела; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; псориатический артрит; остеоартрит.

Контакты: Регина Ринатовна Гизатуллина; rina-sharipova@mail.ru

Для цитирования: Гизатуллина РР, Гафурьянова ЭМ, Латыпова ЛА, Тюрин АВ. Изменения композиционного состава тела при заболеваниях скелетно-мышечной системы. Современная ревматология. 2026;20(1):119–124. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-119-124>

Body composition changes in musculoskeletal diseases *Gizatullina R.R., Gafuryanova E.M., Latypova L.A., Tyurin A.V.* *Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa* *3, Lenina Street, Ufa 450008, Russia*

This literature review presents current data on alterations in body composition (BC) in musculoskeletal diseases. Isolated phenotypes — such as obesity, sarcopenia, osteopenia/osteoporosis — and their combinations are considered as possible consequences and modulators of disease pathogenesis. The predominant phenotypes and their prevalence are described: in rheumatoid arthritis the most commonly identified phenotypes are sarcopenia, sarcopenic obesity, isolated obesity, and osteoporosis; in psoriatic arthritis — excess body weight or obesity and sarcopenic obesity prevail; in ankylosing spondylitis — bone mineral density, osteoporosis, and sarcopenia are most frequent; in osteoarthritis — obesity, sarcopenic obesity, and sarcopenia predominate. The role of proinflammatory mediators and predictors of BC alterations are discussed. The necessity of assessing BC, including in patients with a normal body mass index, is emphasized, and potential approaches to correction of these alterations are also considered.

Keywords: obesity; sarcopenia; osteoporosis; osteopenia; body composition; rheumatoid arthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; osteoarthritis.

Contact: Regina Rinatovna Gizatullina; rina-sharipova@mail.ru

For citation: Gizatullina RR, Gafuryanova EM, Latypova LA, Tyurin AV. Body composition changes in musculoskeletal diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):119–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-119-124>

Заболевания скелетно-мышечной системы (СМС) являются значимой медико-социальной проблемой вследствие их высокой распространенности, прогрессирующего течения и неблагоприятного влияния на качество жизни пациентов. Важным звеном патогенеза и исходом этих заболеваний выступают изменения композиционного состава тела (КСТ), проявляющиеся как изолированными фенотипами в виде ожирения, саркопении, остеопении/остеопороза, так и комбинированными фенотипами в виде саркопенического и остеопенического ожирения, остеосаркопении и остеосаркопенического ожирения [1]. Несмотря на значительный объем исследований, роль данных нарушений в развитии и течении болезней СМС остается недостаточно изученной. Уточнение

особенностей КСТ при этой патологии может способствовать совершенствованию персонализированных стратегий диагностики, профилактики и лечения, направленных на улучшение функционального состояния пациентов и снижение риска инвалидизации [2]. Настоящая работа обобщает современные данные об изменениях КСТ при заболеваниях СМС, их патогенетических связях и возможных терапевтических мишенях.

Изменения КСТ при ревматоидном артрите (РА)

РА — системное аутоиммунное заболевание, его распространенность в общей популяции составляет от 0,5 до 1,3% [3]. Многочисленные исследования демонстрируют высокую

частоту патологических фенотипов КСТ у пациентов с РА, однако их изучение осложняется различиями в методах диагностики, разнородностью групп больных и сложностью оценки влияния базисной терапии [4]. С.Е. Мясоедова и соавт. [5] с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) обследовали 86 пациенток с РА и 81 женщину без РА, снижение индекса тощей массы было выявлено соответственно у 13,95 и 4,94% из них ($p < 0,05$). Жировая масса у большинства женщин обеих групп составляла не менее 32% массы тела, что объясняется развитием саркопенического ожирения, которое у пациенток с РА наблюдалось в 7%, а в контрольной группе — в 3,7% случаев. Минеральная плотность костной ткани (МПК) была снижена в обеих группах: остеопения при РА обнаружена в 52,0%, в контроле — в 61,2% наблюдениях; остеопороз — в 39,5 и 25,9% соответственно. В исследовании О.В. Добровольской и соавт. [6] ($n=91$) по данным DXA ожирение было выявлено у 72,5% пациенток, в то время как по индексу массы тела (ИМТ) — лишь у 28,6%, что свидетельствует о феномене «ожирения при нормальном ИМТ» и указывает на ограниченность стандартных антропометрических методов в диагностике избыточного накопления жировой ткани. У 53,8% женщин имелось ожирение без признаков саркопении, у 8,8% — саркопении без ожирения, у 18,7% — саркопеническое ожирение и только у 18,7% не было изменений состава тела, что подчеркивает необходимость более глубокой его оценки в клинической практике. В более позднем исследовании О.В. Добровольской и соавт. [4] анализировались состав тела и МПК у женщин с РА ($n=133$) в возрасте 50 лет и старше. У пациенток с РА при проведении DXA ожирение наблюдалось в 77,4%, остеопения — в 31,6%, саркопении — в 20,3% случаев. Комбинированные фенотипы в данном исследовании не изучались. А.О. Сорокина и соавт. [1] определяли частоту комбинированных патологических фенотипов состава тела у 255 пациенток с различными заболеваниями СМС. У женщин с РА ($n=114$) частота ожирения по данным DXA составила 71,1%, тогда как при оценке по ИМТ — 18,4%, что согласуется с результатами упомянутых ранее исследований. Преимущественно выявлялся фенотип изолированного ожирения (38,6%), тогда как остеопоротический, саркопенический и нормальный фенотипы встречались реже (6,1; 7,0 и 9,6% соответственно). Частота остеопоротического ожирения составила 15,8%, остеосаркопенического — 10,5%, саркопенического — 6,1%, остеосаркопении — 6,1%. Саркопенические фенотипы при этом ассоциировались с ИМТ < 25 кг/м², приемом глюкокортикоидов (ГК), остеопенией, уровнем белка < 65 г/л, потреблением кальция < 500 мг/сут и отсутствием лейкоцитоза.

Патогенез изменений КСТ при РА является многофакторным и включает несколько ключевых механизмов. Хроническое воспаление, характеризующееся повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α), играет центральную роль в развитии саркопении через активацию каскада NF- κ B и MyD88, что приводит к усилению протеолиза и снижению синтеза мышечных белков [7, 8]. В контексте определения первичности этих изменений представляет интерес исследование К. Moradi и соавт. [9], в котором у пациентов на доклинической стадии РА при магнитно-резонансной томографии мышц бедра были выявлены саркопении и увеличение количества межмышечной жировой ткани, что соответствует изменениям КСТ, характерным для клинически манифестного РА. Доклиническая стадия при этом характе-

ризовалась отсутствием диагноза РА на момент включения с последующей верификацией заболевания в течение 3–8 лет наблюдения. Это позволяет предположить, что метаболические нарушения могут быть не только следствием, но и частью патогенеза заболевания. Также значительное влияние на формирование патологических фенотипов КСТ оказывает медикаментозная терапия РА. Так, по данным R. Müller и соавт. [10], ГК, несмотря на их противовоспалительный эффект, увеличивают риск развития саркопении в 3,7 раза за счет катаболического действия на мышечную ткань. В то же время в метаанализе T.R. Nejn и соавт. [11] показано, что терапия ингибиторами ИЛ6 (тоцилизумабом) и ФНО α (инфликсимабом) может способствовать сохранению и даже увеличению мышечной массы, вероятно, за счет подавления опосредованного цитокинами катаболизма [12]. Особого внимания заслуживают нутритивные нарушения у пациентов с РА. Установлено, что 44% больных имеют риск развития мальнутриции или ее явные признаки, по данным опросника Mini Nutritional Assessment (MNA) [13].

Учитывая высокую распространенность и клиническую значимость нарушений КСТ при РА, представляется целесообразным включение в стандартное обследование пациентов комплексной оценки состава тела с использованием DXA, измерения мышечной силы (например, динамометрии, с учетом особенностей клинической картины заболевания) и оценки нутритивного статуса. Коррекция выявленных нарушений должна предусматривать оптимизацию медикаментозной терапии с минимизацией доз ГК, рассмотрение возможности назначения антицитокиновых препаратов при саркопении, обеспечение адекватного потребления белка $> 1,2$ г/кг/сут и кальция > 1000 мг/сут, а также назначение индивидуальных программ физической активности с акцентом на силовые тренировки.

Изменения КСТ при анкилозирующем спондилите (АС)

АС — хроническое воспалительное заболевание с распространенностью в популяции от 0,02 до 0,35% [14]. Одним из ключевых компонентов изменения КСТ при АС является саркопении, которая выявляется у 22,1% пациентов [15]. Она обусловлена комплексным воздействием провоспалительных цитокинов (в первую очередь ИЛ6, ИЛ17, ФНО α), активирующих NF- κ B и убиквитин-протеасомный путь, что запускает катаболизм мышечной ткани. Кроме того, хроническая боль, анкилозы и снижение физической активности, характерные для АС, также способствуют потере мышечной массы [16, 17]. Вторая особенность изменения КСТ при АС — вариабельность жировой массы. Повышенные уровни ФНО α и ИЛ6 способствуют формированию висцерального ожирения даже при нормальном ИМТ за счет провоспалительной активности жировой ткани и развития лептинорезистентности. В исследовании S. Ibanez Vodnizza и соавт. [18] оценивались гендерные различия КСТ у пациентов с АС, ранее не получавших ингибиторы ФНО α (иФНО α). У мужчин саркопении чаще выявлялась при высокой активности заболевания и низких показателях жировой массы, тогда как у женщин содержание жира изначально было выше, чем у мужчин, и коррелировало с большей активностью заболевания по индексам ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Третьим и наиболее парадоксальным аспектом изменения фенотипа КСТ при АС является одновременное наличие

остеопороза и остеопролиферации. Под действием провоспалительных цитокинов активируется RANKL-зависимая дифференцировка остеокластов, что приводит к остеопении и повышает риск переломов [15]. Так, по данным S. Shevchuk и O. Pavliuk [19], остеопения или остеопороз выявляются у 41,9% мужчин с АС. В то же время в костной ткани активируются сигнальные пути, такие как Wnt/ β -катенин, способствующие остеогенезу и образованию синдесмофитов и анкилозов, что наблюдается у 40% пациентов и связано с возрастом и длительностью заболевания [20]. Эти процессы, несмотря на противоположную направленность, могут сосуществовать у одного пациента, отражая уникальную биомеханическую и воспалительную среду при АС. Таким образом, изменения КСТ при АС характеризуются комплексными, зачастую конкурирующими процессами, включающими саркопению, дисрегуляцию жирового компонента, остеопению и одновременно с этим остеопролиферацию.

Изменения КСТ при псориатическом артрите (ПсА)

ПсА — хроническое воспалительное заболевание суставов, связанное с псориазом. Глобальная распространенность псориаза среди взрослого населения составляет в среднем от 0,14 до 3,0% [21]. Частота ПсА у больных псориазом варьируется от 6 до 42%. Изменение КСТ при ПсА представляет собой важный клиничко-функциональный аспект заболевания, отражающий как последствия хронического воспаления, так и его патогенетические триггеры [22]. Так, избыточная масса тела и ожирение выявляются у 77% больных, что существенно превышает аналогичные показатели при РА и кожной форме псориаза. Средний ИМТ у таких пациентов составляет $30,6 \pm 6,8$ кг/м², что свидетельствует о выраженном ожирении. Наряду с этим наблюдаются признаки саркопенического синдрома [23]. В ретроспективном исследовании K. Takami и соавт. [24] (n=156) саркопения диагностирована у 5,1% больных, пресаркопения — у 16,7%, наблюдалось также уменьшение МПК, что коррелирует с риском развития остеопороза, однако отсутствие контрольной группы и динамического наблюдения ограничивает возможность установления причинно-следственных связей.

Развитие ПсА оказывает значимое вторичное влияние на КСТ. Ведущую роль в этом процессе играют провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ6, ИЛ17, ИЛ23), которые активируют мышечный протеолиз, способствуют липолизу, повышают синтез липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов, увеличивают объем висцеральной жировой ткани [22, 25]. Воспаление и боль вызывают снижение физической активности, что влечет за собой гиподинамию и мышечную атрофию. Одновременно усиливаются метаболические нарушения в жировой ткани в виде снижения уровня адипонектина (противовоспалительного адипокина, способствующего повышению чувствительности к инсулину) и увеличения уровня лептина (гормона, усиливающего выработку провоспалительных цитокинов и поддерживающего системное воспаление) [22, 26]. В то же время нарушения КСТ могут быть первичными по отношению к ПсА и участвовать в развитии заболевания. В частности, ожирение как метаболическое состояние формирует благоприятный фон для хронизации воспаления. Так, избыток висцеральной жировой ткани приводит к гипоксии адипоцитов, активации макрофагов М1-фенотипа и локальной продукции провоспалительных медиаторов [26, 27].

Терапевтические вмешательства при ПсА демонстрируют разнонаправленное влияние на КСТ. Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 4 и ИЛ12/23, по данным систематического обзора T. Blake и соавт. [27], ассоциированы с улучшением метаболических параметров и снижением жировой массы, тогда как терапия иФНО α может способствовать увеличению общей массы и жировой ткани. NB-UVB (узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия) и гипокалорийная диета с добавками омега-3 также оказывают положительное влияние на состав тела, снижая уровень маркеров системного воспаления. Это обуславливает возрастающий интерес к стратегиям первичного терапевтического воздействия на коморбидные нарушения при ПсА. Так, L. Lin и соавт. [28] обнаружили, что кожные изменения у пациентов с псориазом и сахарным диабетом 2-го типа значительно уменьшились после лечения лираглутидом, что может быть связано с подавлением экспрессии воспалительных цитокинов. Таким образом, изменения КСТ при ПсА имеют двунаправленную патогенетическую связь с самим заболеванием. С одной стороны, воспаление и ограниченная подвижность способствуют развитию саркопении, остеопении и увеличению жировой массы, а с другой — изменения КСТ поддерживают и потенцируют воспалительный процесс, усугубляя клиническое течение и прогноз.

Изменения КСТ при остеоартрите (ОА)

ОА — прогрессирующее ассоциированное с возрастом заболевание, распространенность которого в общей популяции составляет более 7% и которым страдает примерно треть пациентов старше 50 лет [29]. Широко известны такие факторы риска развития ОА, как возраст, повреждения и травмы суставов, генетическая предрасположенность, анатомические особенности и ожирение [30]. При этом ожирение в классическом представлении рассматривается как дополнительная механическая нагрузка, способствующая возникновению и прогрессированию дегенеративных изменений суставов, хотя жировая ткань может выполнять амортизирующую функцию, распределяя механическую нагрузку при воздействии осевых сил и снижая пиковое давление на костную ткань [31, 32]. Наиболее распространенным фенотипом ОА, по данным S. Lee и соавт. [33], является нормальный состав тела, который был выявлен у 83,5% обследованных. При этом 9,2% пациентов имели ожирение, 4,3% — саркопению, а 3,0% — саркопеническое ожирение. Авторы подчеркивают, что саркопеническое ожирение является более значимым фактором риска развития ОА коленного сустава, чем несаркопеническое ожирение, несмотря на схожий ИМТ. При этом саркопения может оказывать влияние на течение ОА посредством изменений в составе мышц, а не в их силе [34]. Как показано D.H. Suh и соавт. [35], низкая мышечная масса нижних конечностей и высокая жировая масса у женщин также были ассоциированы с наличием и тяжестью ОА коленного сустава, при этом мышечная масса играла более значимую роль, чем ожирение. У мужчин подобных связей не выявлено. Поскольку синовиальное воспаление предшествует структурной дегенерации сустава при ОА, предполагается, что ожирение и метаболический синдром усиливают воспаление, способствуют разрушению хряща и нарушению ремоделирования костной ткани. Это хроническое состояние связано с продукцией лептина и адипонектина адипоцитами в жировой ткани и провоспалительными цитокинами, вырабатываемыми мак-

Сравнительная характеристика изменений КСТ при заболеваниях СМС Comparative characteristics of body composition changes in musculoskeletal diseases

Нозология	Распростра- ненность	Превалирующие фенотипы КСТ	Цитокины, влияющие на изменения КСТ	Предикторы изменений КСТ
РА	От 0,5 до 1,3% в общей популяции	Саркопения, саркопени- ческое ожирение, изолиро- ванное ожирение и остео- пороз	ИЛ6, ФНОα	Низкий уровень белка, недостаточное употребление кальция и нутритивный дефицит
ПсА	От 6 до 42% у пациентов с псориазом	Избыточная масса тела, ожирение, саркопеничес- кое ожирение	ФНОα, ИЛ6, ИЛ17, ИЛ22, ИЛ23	Избыточная масса тела и ожирение
АС	От 0,02 до 0,35%	Остеопения, остеопороз, саркопения	ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ17, ИЛ23, ФНОα	Активность заболевания, снижение физической активности и малоподвиж- ный образ жизни, терапия ГК
ОА	Более 7% в общей популяции, треть пациентов старше 50 лет	Ожирение, саркопеническое ожирение, саркопения	ИЛ1β, ИЛ6 и ИЛ17, ИЛ6 и ФНОα	ИМТ > 30 кг/м ² , возраст, механическая травма сустава

рофагами [30]. Адипоциты и инфильтрирующие макрофаги в жировой ткани продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ17), лептин и адипонектин, которые усиливают воспаление и дегградацию суставного хряща. Следовательно, ожирение может инициировать или усугублять воспалительный процесс, усиливая разрушение суставных структур, что указывает на первичную природу метаболических изменений при ОА [36, 37]. Саркопения, в свою очередь, чаще интерпретируется как вторичное явление, развивающееся под влиянием хронического воспаления. Это подтверждается данными уже упомянутого исследования D.H. Suh и соавт. [35], в котором низкая мышечная масса нижних конечностей у женщин была ассоциирована с тяжестью ОА коленного сустава. При этом именно мышечная масса, а не ожирение у женщин играла ключевую роль, что подчеркивает вклад саркопении в патогенез через механизмы несостоятельности мышечной поддержки сустава.

Таким образом, влияние заболевания на фенотип тела выражается в формировании саркопенического компонента на фоне воспаления, тогда как сам фенотип, в частности наличие ожирения или саркопенического ожирения, может

быть фактором, способствующим развитию и прогрессированию ОА. В обоих случаях наблюдается двусторонняя причинно-следственная связь, в которой изменения КСТ являются одновременно и следствием, и триггером патологического процесса.

В таблице представлена сравнительная характеристика изменений КСТ при заболеваниях СМС.

Заключение

Таким образом, различные заболевания СМС формируют специфические изменения КСТ, причем РА ассоциирован преимущественно с ожирением, саркопенией и их сочетаниями, ПсА — с ожирением, АС — с саркопенией и параллельными остеопролиферацией и остеопенией, а ОА — с ожирением и саркопенией. Формирующиеся под влиянием болезней СМС патологические фенотипы тела могут усугублять течение основного заболевания, образуя порочный круг воспаления, метаболических нарушений и физической несостоятельности. Это подчеркивает необходимость внедрения скрининга КСТ и оценки состава тела как стандартной части ведения пациентов, в том числе при нормальном ИМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сорокина АО, Демин НВ, Добровольская ОВ и др. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):487-494. Sorokina AO, Demin NV, Dobrovol'skaia OV, et al. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):487-494. (In Russ.).
2. Tong B, Chen H, Wang M, et al. Association of body composition and physical activity with pain and function in knee osteoarthritis patients: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2024 Jan 17;14(1):e076043. doi: 10.1136/bmjopen-2023-076043.
3. Meade T, Joyce C, Perich T, et al. Prevalence, Severity, and Measures of Anxiety in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024 Feb;76(2):171-180. doi: 10.1002/acr.25245.
4. Добровольская ОВ, Сорокина АО, Феклистов АЮ и др. Анализ состава тела и минеральной плотности костной ткани у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом (сравнительное исследование). Остеопороз и остеопатии. 2022;25(3):42-43. Dobrovol'skaia OV, Sorokina AO, Feklistov AYU, et al. Analysis of body composition and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a comparative study. *Osteoporoz i osteopatii*. 2022;25(3):42-43. (In Russ.).
5. Мясоедова СЕ, Рубцова ОА, Мясоедова ЕЕ. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. Клиницист. 2016;10(3):41-45. Myasodedova SE, Rubtsova OA, Myasodedova EE. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist*. 2016;10(3):41-45. (In Russ.).
6. Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Демин НВ и др. Ожирение и саркопения у больных ревматоидным артритом: моментное исследование. Фарматека. 2020;27(4):57-63. Dobrovol'skaia OV, Toroptsova NV, Demin NV, et al. Obesity and sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study.

- Farmateka*. 2020;27(4):57-63. (In Russ.).
7. Moschou D, Krikelis M, Georgakopoulos C, et al. Sarcopenia in Rheumatoid arthritis. A narrative review. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2023 Mar 1;8(1):44-52. doi: 10.22540/JFSF-08-044.
 8. Murata K, Uozumi R, Fujii T, et al. Author Correction: Effects of IL-6, JAK, TNF inhibitors, and CTLA4-Ig on knee symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2024 Dec 17;14(1):30521. doi: 10.1038/s41598-024-81223-2.
 9. Moradi K, Mohajer B, Guermazi A., et al. Cachexia in preclinical rheumatoid arthritis: Longitudinal observational study of thigh magnetic resonance imaging from osteoarthritis initiative cohort. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024 Oct;15(5):1823-1833. doi: 10.1002/jcsm.13533.
 10. Müller R, Kull M, Pölluste K, et al. Factors Associated With Low Lean Mass in Early Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Nov 8;55(11):730. doi: 10.3390/medicina55110730.
 11. Hein TR, Peterson L, Bartikoski BJ, et al. The effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs on skeletal muscle mass in rheumatoid arthritis patients: a systematic review with meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jul 19;24(1):171. doi: 10.1186/s13075-022-02858-y.
 12. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, et al. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 7;21(16):5678. doi: 10.3390/ijms21165678.
 13. Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Демин НВ, Козырева МВ. Композиционный состав тела и нутритивный статус у женщин с ревматоидным артритом. Остеопороз и остеопатии. 2023;26(1):31-39. Toroptsova NV, Dobrovol'skaia OV, Demin NV, Kozyreva MV. Body composition and nutritional status in women with rheumatoid arthritis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2023;26(1):31-39. (In Russ.).
 14. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Sep;68(9):1320-31. doi: 10.1002/acr.22831.
 15. Chaianunay S, Kanjanavaikoon N, Saisirivechakun P. Comparative evaluation of screening tools for sarcopenia in patients with axial spondyloarthritis. *Sci Rep*. 2024 Jun 22;14(1):14407. doi: 10.1038/s41598-024-65120-2.
 16. Ceolin C, Papa MV, Scagnellato L, et al. Is sarcopenia a real concern in ankylosing spondylitis? A systematic literature review. *Eur Geriatr Med*. 2024 Aug;15(4):903-912. doi: 10.1007/s41999-024-00968-1.
 17. Lee HI, Kim HJ, Jo S, et al. IL-6 activates pathologic Th17 cell via STAT 3 phosphorylation in inflammatory joint of Ankylosing Spondylitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Sep 10;620:69-75. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.06.081.
 18. Ibanez Vodnizza S, Visman IM, van Den deren C, et al. Muscle wasting in male TNF- α blocker naive ankylosing spondylitis patients: a comparison of gender differences in body composition. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1566-1572. doi: 10.1093/rheumatology/kex187.
 19. Shevchuk S, Pavliuk O. The state of bone mineral density in men with ankylosing spondylitis and its relationship with the course of the disease. *Reumatologia*. 2024;62(1):43-51. doi: 10.5114/reum/184028.
 20. Clunie G, Horwood N. Loss and gain of bone in spondyloarthritis: what drives these opposing clinical features? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Oct 30;12:1759720. X20969260. doi: 10.1177/1759720X20969260.
 21. Armstrong AW, Mehta MD, Schupp CW, et al. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. *JAMA Dermatol*. 2021 Aug 1;157(8):940-946. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2007.
 22. Sieminska I, Pieniawska M, Grzywa TM. The Immunology of Psoriasis-Current Concepts in Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024 Apr;66(2):164-191. doi: 10.1007/s12016-024-08991-7.
 23. Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and Psoriatic Arthritis: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):447-456. doi: 10.1007/s40744-020-00215-6.
 24. Takami K, Higashiyama M, Tsuji S. Sarcopenia and osteoporosis in patients with psoriatic arthritis: A single-center retrospective study. *Nutrition*. 2025 Jan;129:112595. doi: 10.1016/j.nut.2024.112595.
 25. Czarnecka A, Purzycka-Bohdan D, Zabotna M, et al. Analysis of Clinical and Genetic Factors of Obesity and Psoriasis Comorbidity-The Influence of Body Mass Composition, Prevalence of Mood Disorders, Environmental Factors and FTO Gene Polymorphisms (rs9939609, rs1558902). *Biomedicine*. 2024 Feb 25;12(3):517. doi: 10.3390/biomedicine12030517.
 26. Barros G, Duran P, Vera I, Bermudez V. Exploring the Links between Obesity and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 6;23(14):7499. doi: 10.3390/ijms23147499.
 27. Blake T, Gullick NJ, Hutchinson CE, Barber TM. Psoriatic disease and body composition: A systematic review and narrative synthesis. *PLoS One*. 2020 Aug 13;15(8):e0237598. doi: 10.1371/journal.pone.0237598.
 28. Lin L, Xu X, Yu Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide therapy for psoriasis patients with type 2 diabetes: a randomized-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2022 May;33(3):1428-1434. doi: 10.1080/09546634.2020.1826392.
 29. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):184-195. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.020.
 30. Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological Perspective of Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Nov 16;56(11):614. doi: 10.3390/medicina56110614.
 31. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Apr;23(4):507-15. doi: 10.1016/j.joca.2014.11.019.
 32. Akhilarova K, Khusainova R, Minniakhmetov I, et al. Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem. *Biomedicine*. 2023 Nov 6;11(11):2982. doi: 10.3390/biomedicine11112982.
 33. Lee S, Kim TN, Kim SH. Sarcopenic obesity is more closely associated with knee osteoarthritis than is nonsarcopenic obesity: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2012 Dec;64(12):3947-54. doi: 10.1002/art.37696.
 34. Yang J, Liu P, Wang S, et al. Causal relationship between sarcopenia and osteoarthritis: a bi-directional two-sample mendelian randomized study. *Eur J Med Res*. 2023 Sep 9;28(1):327. doi: 10.1186/s40001-023-01322-0.
 35. Suh DH, Han KD, Hong JY, et al. Body composition is more closely related to the development of knee osteoarthritis in women than men: a cross-sectional study using the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1, 2). *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Apr;24(4):605-11. doi: 10.1016/j.joca.2015.10.011.
 36. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018 Dec;44:38-50. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.10.002.
 37. Keller LE, Tait Wojno ED, Begum L, Fortier LA. Regulatory T cells provide chondroprotection through increased TIMP1, IL-10 and IL-4, but cannot mitigate the catabolic effects of IL-1 and IL-6 in a tri-culture model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep;33(3):100193. doi: 10.1016/j.jocarto.2021.100193.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.08.2025/16.12.2025/29.12.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-25-00255.

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 study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 24-25-00255.

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.

Гизатуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0003-1849-0469>

Тюрин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

Безопасность терапии ингибиторами Янус-киназ в ревматологии: современное состояние проблемы

Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М.

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

В обзоре представлены современные данные о безопасности применения ингибиторов Янус-киназ (иJAK) у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Особый акцент сделан на риске развития инфекций, сердечно-сосудистых осложнений и злокачественных новообразований.

Ключевые слова: ингибиторы Янус-киназ; тофацитиниб; барицитиниб; упадациитиниб; ревматоидный артрит; спондилоартрит; безопасность; инфекции; сердечно-сосудистые осложнения; злокачественные новообразования.

Контакты: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов БС, Муравьева НВ, Баранова ММ. Безопасность терапии ингибиторами Янус-киназ в ревматологии: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2025;19(4):125–130. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-4-125-130

Safety of Janus kinase inhibitors in rheumatology: current state of the issue

Belov B.S., Muravyeva N.V., Baranova M.M.

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

This review presents current data on the safety of Janus kinase inhibitors (JAKi) in patients with immune-mediated rheumatic diseases. Special attention is given to the risks of infections, cardiovascular complications, and malignancies.

Keywords: Janus kinase inhibitors; tofacitinib; baricitinib; upadacitinib; rheumatoid arthritis; spondyloarthritis; safety; infections; cardiovascular complications; malignancies.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For citation: Belov BS, Muravyeva NV, Baranova MM. Safety of Janus kinase inhibitors in rheumatology: current state of the issue. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2025;19(4):125–130. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-4-125-130

За последние два десятилетия достигнут существенный прогресс в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Это связано, во-первых, с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и, во-вторых, с появлением препаратов, ингибирующих внутриклеточные сигнальные молекулы, так называемых ингибиторов Янус-киназ (иJAK). Эти лекарственные средства получили название таргетных (англ. target – мишень) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Сегодня иJAK активно применяются при различных ИВРЗ, в частности при воспалительных заболеваниях суставов (ВЗС): ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА), анкилозирующем спондилите (АС), а также псориазе, атопическом дерматите и воспалительных заболеваниях кишечника – ВЗК (см. таблицу).

В ноябре 2020 г. на сайте журнала “Annals of Rheumatic Diseases” был опубликован консенсус экспертов EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), целью которого явилось обобщение опыта применения иJAK [1]. Однако с момента выхода данной публикации иJAK были одобрены по ряду новых показаний и, что еще более важно, появились новые данные, касающиеся безопасности иJAK, в том числе в сравнении с другими противоревматическими

препаратами, в частности с ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α). В связи с этим экспертами EULAR была подготовлена обновленная версия рекомендаций с акцентом на безопасность терапии иJAK [2].

В настоящей статье отражены основные аспекты безопасности терапии иJAK, зарегистрированными в России для лечения ИВРЗ, в отношении инфекций, кардиоваскулярной патологии и злокачественных новообразований.

Инфекции

Комплексный анализ безопасности 9,5 года применения ТОФА, по данным фаз I–IIIb/IV и долгосрочных расширенных исследований у взрослых больных РА (n=7061), продемонстрировал лидирующее место инфекционных заболеваний (56,2%) в структуре нежелательных явлений (НЯ), развившихся на фоне терапии. Наиболее часто регистрировались инфекции верхних дыхательных путей (34,5%), мочевыводящих путей – МВП (11,8%) и бронхит (11,3%). Серьезные коморбидные инфекции (СКИ), т. е. требовавшие госпитализации или внутривенного введения антибиотиков, отмечены у 576 (8,2%) больных, из них наиболее часто встречались пневмония (124 случая), *Herpes zoster* – HZ (43), инфекции МВП и целлюлит (по 31 случаю каждое). У 18 (0,25%) пациентов инфекции/па-

ИJak, одобренные в мире для терапии отдельных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний
JAKi approved globally for the treatment of selected immune-mediated inflammatory diseases

Показания	Одобрённые препараты (внутриклеточные мишени)
Ревматические заболевания:	
РА	БАРИ (JAK1, JAK2), ФИЛ (JAK1), пефидитиниб (панJAK), ТОФА (JAK1, JAK2, JAK3), УПА (JAK1, JAK2)
ПсА	ТОФА, УПА
АС	ТОФА, УПА
ювенильный	ТОФА, БАРИ
идиопатический артрит	
Дерматологические заболевания:	
псориаз	Деукравацитиниб (TYK2)
атопический дерматит	Аброцитиниб (JAK1, JAK2), БАРИ, гусацитиниб (JAK/TYK2 селезенки), УПА
очаговая алопеция	БАРИ, ритлцитиниб (JAK3, TYK гепатоцеллюлярной карциномы)
витилиго	Руксолитиниб (JAK1, JAK2) местно
ВЗК:	
болезнь Крона	УПА
НЯК	ТОФА, УПА

Примечание. НЯК — неспецифический язвенный колит; БАРИ — барицитиниб; ФИЛ — филготиниб; ТОФА — тофацитиниб; УПА — упадцитиниб; TYK — тирозинкиназа.

разитарные инвазии привели к летальному исходу. Регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что значимое повышение риска СКИ отмечалось для следующих показателей: доза ТОФА (отношение рисков, ОР 1,3), пожилой возраст (ОР 1,4), мужской пол (ОР 1,3), географический регион, в первую очередь Азия, Австралия и Новая Зеландия (ОР 1,7–1,9), нарастающий исходный индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire; ОР 1,1), лимфопения <1000/мкл (ОР 2,4), применение глюкокортикоидов — ГК (ОР 1,4–1,7 в зависимости от дозы), повышенный индекс массы тела — ИМТ (ОР 1,1), сахарный диабет (ОР 1,6), хроническая обструктивная болезнь легких (ОР 1,5), $p < 0,05$ во всех случаях [3]. Вместе с тем J.M. Kremer и соавт. [4] не выявили нарастания частоты СКИ на фоне терапии ТОФА по сравнению с применением ГИБП: 3,12 на 100 пациенто-лет (95% доверительный интервал, ДИ 2,51–3,84) и 2,83 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 2,54–3,15) соответственно.

Сходные частота и структура СКИ отмечены в интегрированном анализе восьми исследований I/II/III фаз и одном долгосрочном исследовании, которые включали 3492 больных РА, получавших БАРИ. Так, СКИ зарегистрированы в 231 случае (3,0 на 100 пациенто-лет). Наиболее частыми СКИ были пневмонии (46 случаев), НЗ (31), вовлечение МВП (19), целлюлит и сепсис (по 12 случаев). В качестве независимых факторов риска СКИ выделены предшествовавшая терапия ГИБП, пожилой возраст, проживание в азиатском регионе (исключая Японию), повышенный ИМТ и применение ГК [5].

По данным долгосрочного анализа безопасности УПА, частота СКИ у больных РА составила 3,4 на 100 пациенто-лет и была аналогичной на фоне терапии адалимумабом — АДА (3,5 на 100 пациенто-лет), но значимо превышала таковую в группе терапии метотрексатом — МТ (2,0 на 100 пациенто-лет). Самой распространенной СКИ был COVID-19, за которым следовала пневмония [6].

Туберкулез

Согласно данным ВОЗ, в 2023 г. от туберкулеза (ТБ) умерло 1,25 млн человек из 10,8 млн заболевших. Таким образом, после 3 лет, в течение которых ТБ уступал по смертности

COVID-19, он вновь стал ведущей причиной смерти во всем мире [7]. Наряду с ГИБП применение иJAK является существенным фактором, повышающим риск развития ТБ в результате как экзогенного (первичного или повторного) инфицирования микобактериями ТБ, так и реактивации латентной формы [8].

По данным долгосрочного анализа безопасности ТОФА, активный ТБ был зафиксирован у 11 больных РА, получавших этот препарат в дозе 10 мг/сут, и у 27 больных, у которых его доза составляла 20 мг/сут. В целом заболеваемость активным ТБ составила 0,2 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,1–0,2) и значимо не различалась в группах, получавших разные дозы препарата. У 50% заболевших наблюдались диссеминированные/внегочные формы ТБ. При этом 28 из 38 случаев зарегистрировано в эндемичных по ТБ регионах. На момент включения в исследование латентный ТБ был диагностирован у 320 больных. Из них 92% проведено адекватное профилактическое лечение, тем не менее, у 4 пациентов, рандомизированных для получения ТОФА по 10 мг 2 раза в сутки, за время исследования развился ТБ, и у 1 из них по-прежнему имелся активный процесс на момент завершения исследования [3].

Сходная заболеваемость ТБ (0,1 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 0,1–0,2) отмечалась у больных РА, находившихся на терапии БАРИ в дозе 4 мг/сут. Как и в ранее приведенном исследовании, у большинства пациентов (64%) развились внегочные формы ТБ. Все больные проживали в эндемичных по ТБ регионах. Во всех 11 случаях прием БАРИ был прекращен и назначена активная противотуберкулезная терапия. Шестеро больных выздоровели, 2 из них продолжили прием БАРИ. Один больной, имевший отрицательный результат теста при скрининге, скончался от диссеминированного ТБ, осложнившегося сепсисом. Еще 4 пациента продолжали лечение по поводу ТБ на момент прекращения исследования [5]. По данным G.R. Burmester и соавт. [6], УПА имел благоприятный профиль безопасности в отношении ТБ в крупной когорте больных ВЗС (3209 — РА, 907 — ПсА, 182 — АС). Так, заболеваемость ТБ у больных РА оказалась <0,1 на 100 пациенто-лет. Структура случаев ТБ была следующей: у 1 пациентки развился ТБ женских половых органов, у 2 — ТБ

легких; диссеминированный ТБ и ТБ неустановленной локализации были представлены единичными случаями. Авторы подчеркивают, что у всех пациентов имелись факторы риска развития ТБ, в том числе латентный ТБ — у 4, проживание в контакте с больным ТБ — у 1; при этом адекватная химио-профилактика реактивации ТБ проводилась лишь в 1 наблюдении. Заболевших ТБ среди больных АС и ПсА, получавших УПА, не было.

В клинических исследованиях УПА III фазы (SELECT) диагностировано 5 случаев активного ТБ. Трое больных получали препарат в дозе 15 мг/сут, 2 — 30 мг/сут. В целом частота активного ТБ при лечении УПА составила 0,1 на 100 пациенто-лет [9].

Таким образом, полностью предотвратить развитие ТБ на фоне лечения иАК невозможно, что диктует необходимость тщательного скрининга и мониторинга ТБ при назначении препаратов данной группы. Экспертами EULAR рекомендовано проводить указанные мероприятия в соответствии с национальными рекомендациями. В связи с этим были опубликованы российские методические рекомендации, в которых изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП при ИВРЗ [10].

С учетом международного и отечественного опыта, а также сложившихся в нашей стране эпидемиологических условий и существующей нормативной базы выработаны следующие *ведущие принципы снижения риска заболевания ТБ у пациентов, принимающих иАК (по аналогии с таковыми при терапии ГИБП)*:

- обязательное обследование на наличие активного ТБ, перенесенного ТБ или проведение пациентам с неактивным ТБ или латентной ТБ-инфекцией превентивной противотуберкулезной терапии, объем которой зависит от наличия и характера посттуберкулезных изменений, а также дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными ТБ), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст) и социального характера;

- назначение всем пациентам с латентной ТБ-инфекцией перед началом терапии иАК профилактического лечения, выбор схемы которого осуществляется фтизиатром с учетом противопоказаний, лекарственных взаимодействий и рисков НЯ в каждом конкретном случае. Лечение иАК рекомендуется начинать не ранее чем через 1 мес после инициации противотуберкулезной терапии;

- регулярное (не реже 1 раза в 6 мес) обследование пациентов в ходе терапии иАК для исключения развития активного ТБ и мониторинга латентной ТБ-инфекции с помощью тестов *in vivo* и *in vitro* с применением специфических для *M. tuberculosis* антигенов, указывающих на наличие активно метаболизирующей популяции микобактерий ТБ [11].

Herpes zoster

По данным обзора литературы, включавшего 62 оригинальных клинических исследования с участием пациентов с РА, частота развития НЗ на фоне терапии различными иАК в одобренных дозах колебалась от 1,1 до 12,3 на 100 пациенто-лет [12]. Вместе с тем было продемонстрировано, что терапия иАК ассоциируется с нарастанием риска реактивации НЗ примерно в 3–4 раза по сравнению с плацебо [5, 13].

В исследованиях ТОФА развитие НЗ расценено как СКИ у 7,3% больных и у 0,8% в общей популяции. В подав-

ляющем большинстве случаев (90,2%) поражен был один дерматом, частота распространенных и мультидерматомных форм составила 1,0 и 5,5% соответственно. Факторами риска НЗ были доза ТОФА, старший возраст, географический регион (заболеваемость оказалась выше у азиатских пациентов), курение и исходные дозы ГК (во всех случаях $p < 0,05$) [3]. Согласно данным американских авторов, терапия ТОФА ассоциировалась с нарастанием риска развития НЗ в 2,32 раза (95% ДИ 1,43–3,75) по сравнению с применением ГИБП [4].

По данным плацебо-контролируемых исследований, частота НЗ у больных РА, получавших БАРИ в дозе 4 мг/сут, значимо превышала таковую в группе плацебо (4,3 и 1,0 на 100 пациенто-лет соответственно; $p < 0,01$). В целом у больных РА, получавших БАРИ, коэффициент заболеваемости НЗ составил 3,3 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 2,89–3,8) и значимо не изменялся с течением времени. Большинство случаев НЗ, наблюдавшихся у 258 больных, были легкой или средней степени тяжести. У 31 (12,0%) больного НЗ-инфекция расценена как СКИ. В 22 (8,5%) случаях диагностировано мультидерматомное поражение. Наряду с герпетическими кожными изменениями у 4 больных наблюдалось поражение черепно-мозговых нервов, у 7 — поражение роговицы или глубоких структур глаза. У 7 пациентов возникли рецидивы НЗ-инфекции. Вовлечения внутренних органов при НЗ-инфекции не выявлено ни в одном случае. В качестве основных факторов риска НЗ-инфекции определены пожилой возраст и проживание в Азиатском регионе или Японии. По данным моновариантного анализа, одновременное применение БАРИ и ГК не ассоциировалось с нарастанием риска НЗ-инфекции. При длительном лечении БАРИ значимого увеличения частоты НЗ с течением времени не наблюдалось [5].

Согласно объединенному анализу 6 клинических исследований III фазы, частота возникновения НЗ на 100 пациенто-лет (95% ДИ) была наибольшей в группах терапии УПА в дозах 15 и 30 мг/сут — 3,0 (от 2,6 до 3,5) и 5,3 (от 4,5 до 6,2), в то время как при использовании МТ и АДА + МТ эти показатели составили 0,8 (от 0,3 до 1,9) и 1,1 (от 0,5 до 1,9) соответственно. В большинстве случаев (71%) на фоне терапии УПА поражен был один дерматом. Наличие НЗ в анамнезе и регион проживания были факторами риска НЗ у пациентов, получавших УПА [14]. Более расширенный анализ, включавший пациентов не только с РА, но и с другими иммуновоспалительными заболеваниями, также продемонстрировал нарастание частоты НЗ на фоне терапии УПА по сравнению с приемом других препаратов (МТ, АДА). Частота возникновения НЗ была сопоставима при различных ревматических нозологиях и возрастала с увеличением дозы УПА. У большинства пациентов с РА (76%), ПсА (67%) и АС (100%) инфекция НЗ соответствовала легкой и средней степени тяжести с вовлечением одного дерматома. Не зафиксировано случаев, затрагивающих центральную нервную систему или внутренние органы [6].

Гемоконтактные инфекции (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ)

Как и при терапии ГИБП, при приеме иАК описаны случаи реактивации вирусного гепатита В (HBV-p). Y.M. Chen и соавт. [15] описали 2 случая развития HBV-p (после 6 и 12 мес терапии ТОФА) у 4 HBsAg-позитивных па-

циентов, не получавших антивирусные препараты. Оба пациента принимали ГК (5 и 10 мг/сут преднизолона).

М. Harigai и соавт. [16] оценили безопасность БАРИ у больных РА с перенесенной HBV-инфекцией по результатам исследований III фазы. Было включено 269 пациентов, 255 из которых были позитивны по антителам к HBsAg (анти-HBs) и к HBs (анти-HBs) и 14 имели статус антиHBs+/анти-HBs-. В первой группе у 7 (3%) пациентов была определяемая исходная вирусная нагрузка (медиана — 256 МЕ/мл), во второй у 1 (7%) больного — незначительная исходная HBV-вирусная нагрузка (36 МЕ/мл). Из указанных 8 пациентов с определяемой исходной ДНК HBV половина прекратили прием БАРИ, 3 из них получали противовирусные препараты. Другие 4 пациента продолжили прием БАРИ без противовирусных препаратов. Ни у одного из них не выявлено клинических или биохимических признаков HBV-р.

Всем пациентам при планировании терапии иJAK показано:

- тестирование на вирус гепатита В (HBV), включая поверхностный (австралийский) антиген HBsAg, антитела к поверхностному (антиHBs) и сердцевинному (сог, анти-HBs) антигенам. Больных с признаками хронической HBV-инфекции целесообразно дополнительно обследовать на наличие коинфицирования вирусом гепатита D (δ). При хронической HBV-инфекции следует избегать применения иJAK или лечения ГИБП. Если это невозможно, следует вместе с гепатологом провести соответствующее лечение или профилактику противовирусными препаратами (например, энтекавиром, тенофовиром или тенофовира алафенамидом);

- скрининг на вирусный гепатит С. При выявлении антител к вирусу гепатита С (HCV) выполняют тест на вирусную нагрузку (РНК HCV). При положительном результате следует направить пациента к гепатологу, приостановив прием иJAK до завершения лечения;

- тестирование на ВИЧ (в первую очередь у лиц с факторами риска данной инфекции) [2].

Минимизация риска инфекций при лечении иJAK предполагает соблюдение следующих требований:

- назначение иJAK в строгом соответствии с показаниями;

- тщательное обследование пациентов с целью выявления латентной инфекции, соответствующее лечение в случае ее обнаружения и отсрочка инициации терапии иJAK;

- крайняя осторожность при решении вопроса о лечении иJAK у больных с повышенной восприимчивостью к инфекциям, с хронической инфекцией или наличием в анамнезе рецидивирующих инфекций (особенно HZ);

- учет того обстоятельства, что ингибция JAK, приводит к снижению уровней маркеров острой фазы воспаления (СРБ и СОЭ), это затрудняет интерпретацию указанных показателей при развитии инфекционных заболеваний, а имеющиеся гематологические отклонения (лимфопения $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтропения $0,5\text{--}1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения, анемия) могут способствовать развитию инфекций;

- иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции всех больных с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию (включая иJAK);

- иммунизация против HZ рекомбинантной адьювантной вакциной всех больных, получающих иммуносупрессивную терапию (включая иJAK) [2, 17, 18].

Кардиоваскулярный риск и тромбозмболические осложнения

По мере накопления данных постмаркетинговых исследований и реальной клинической практики внимание научного сообщества привлекла возможная связь применения иJAK с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Наиболее подробно возможные риски были изучены в рамках клинического исследования ORAL Surveillance, включавшего пациентов с РА, получавших ТОФА. В этом исследовании, направленном на сравнение сердечно-сосудистой безопасности иJAK и иФНОα у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (возраст ≥ 50 лет и по меньшей мере один дополнительный фактор риска), было зафиксировано статистически значимое увеличение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE), включая инфаркт миокарда и инсульт, а также венозных тромбозов (ВТЭ), таких как тромбоз глубоких вен и тромбозмболия легочной артерии [19].

Патогенетические механизмы возможного повышения сердечно-сосудистого риска на фоне терапии иJAK до конца не выяснены. Обсуждаются следующие потенциальные механизмы: влияние на липидный профиль, активация проатерогенных путей вследствие изменения цитокиновой сигнальной трансдукции, а также возможное воздействие на коагуляционный каскад [20, 21]. В некоторых исследованиях показано повышение уровня общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности уже в первые недели терапии, что требует регулярного мониторинга липидного профиля и коррекции гиполипидемической терапии при необходимости [22].

Следует подчеркнуть, что частота ССО может различаться в зависимости от конкретного иJAK. Так, хотя данные, касающиеся ТОФА, указывают на повышение риска MACE и ВТЭ у пациентов с отягощенным анамнезом, в отношении БАРИ и УПА пока не продемонстрировано столь же выраженной ассоциации [23, 24]. Тем не менее в 2021 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) обновило инструкции ко всем иJAK (включая БАРИ и УПА), добавив предупреждения о потенциально повышенном риске серьезных сердечно-сосудистых событий, ВТЭ и смертности на фоне такой терапии [25].

Итак, выбор иJAK и принятие решения о начале терапии должны быть строго индивидуализированы с учетом общего сердечно-сосудистого риска. У пациентов с активным курением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, атеросклерозом или перенесенными сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе рекомендуется рассматривать альтернативные схемы терапии либо начинать лечение иJAK при тщательном мониторинге состояния сердечно-сосудистой системы и липидного профиля. Также важно учитывать возможную дозозависимость рисков, продемонстрированную для ТОФА, и по возможности использовать минимально эффективные дозы [19, 22].

Злокачественные новообразования

По данным рандомизированного исследования ORAL Surveillance, совокупная вероятность развития злокачественных новообразований — ЗНО (за исключением немеланомного рака кожи, НМРК) при приеме ТОФА у больных РА старше 50 лет при среднем периоде наблюдения 4 года составила

4,2%. По мере увеличения времени наблюдения до 5,5 лет этот показатель возрос до 6,1%. Наиболее часто диагностировался рак легких. Вместе с тем обращает на себя внимание, что 48,9% пациентов, получавших ТОФА, были курильщиками. Факторы риска ЗНО и ССО в данном исследовании были сходными и включали в том числе возраст старше 65 лет.

ЗНО развивались чаще у пациентов, получавших ТОФА, чем у леченных иФНОα (ОР 1,48; 95% ДИ 1,04–2,09) [19]. Однако в ряде других исследований терапия иJAK не ассоциировалась с нарастанием риска ЗНО (за исключением НМРК). В частности, в обсервационном исследовании шведских ученых, у пациентов с РА, получавших иJAK, ОР ЗНО, за исключением НМРК, для ТОФА составил 1,08 (95% ДИ 0,52–2,24), для БАРИ – 0,92 (95% ДИ 0,61–1,38) по сравнению с иФНОα [26]. Сходные данные продемонстрированы в другом когортном исследовании (регистр) BIOBADASER: ОР – 0,5 (95% ДИ 0,2–1,7) для ЗНО у пациентов, получавших иJAK, по сравнению с пациентами, находившимися на терапии иФНОα [27]. Вместе с тем в когорте шведских больных, получавших иJAK, выявлено 59 случаев НМРК (12,9 на 1000 пациенто-лет), что соответствовало скорректированному ОР 1,39 (95% ДИ 1,01–1,91) по сравнению с иФНОα. Примечательно, что частота возникновения НМРК в группах терапии иJAK, иФНОα и другими ГИБП, отличными от иФНОα, была значимо выше популяционной (6,2 на 1000 пациенто-лет) [26].

По данным G.R. Burmester и соавт. [6], частота ЗНО, в том числе НМРК, на фоне терапии УПА в объединенной когорте больных ВЗС (РА, ПсА, АС) была низкой: ≤1,0 и ≤0,8 на 100 пациенто-лет соответственно. Наиболее частыми локализациями ЗНО, не относящихся к НМРК, у больных

РА были кожа (43,5%), желудочно-кишечный тракт (14%) и дыхательные пути (13%), у больных ПсА – кожа (65,4%) и половые органы (15,4%), в группе АС зафиксирован только 1 случай ЗНО – плоскоклеточная карцинома языка. По данным авторов, терапия УПА у больных ВЗС не приводила к нарастанию частоты ЗНО, за исключением НМРК, по сравнению с АДА. Доза УПА, а также длительность терапии при ВЗС не оказывали значимого влияния на риск развития ЗНО, отличного от НМРК.

Таким образом, согласно данным литературы, лечение иJAK по сравнению с другой противоревматической терапией, вероятно, не приводит к существенному нарастанию риска развития лимфопролиферативных и других онкологических заболеваний, за исключением НМРК. Вместе с тем применение иJAK в случае развития ЗНО должно основываться на совместном решении врача и пациента с учетом времени, прошедшего после перенесенного ЗНО, контролируемости ЗНО или продолжающейся химиотерапии, в том числе с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Показан исходный осмотр кожных покровов для исключения НМРК у пациентов из группы риска.

Заключение

ИJAK отличаются хорошей эффективностью и приемлемым профилем безопасности. Информирование ревматологов о потенциальных НЯ и способах их профилактики будет способствовать оптимальному назначению этих препаратов. Безусловно, многие аспекты терапии иJAK требуют дальнейшего изучения, по мере накопления новых данных рекомендации по рациональному применению этих препаратов будут уточнены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nash P, Kerschbaumer A, Durner T, et al. Points to Consider for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases with Janus kinase Inhibitors: A Consensus Statement. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):71–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398. Epub 2020 Nov 6.
- Nash P, Kerschbaumer A, Konzett V, et al. Expert consensus statement on the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: 2024 update. *Ann Rheum Dis.* 2025 May;84(5):664–679. doi: 10.1016/j.ard.2025.01.032. Epub 2025 Mar 3.
- Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open.* 2020 Oct;6(3):e001395. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001395.
- Kremer JM, Bingham CO 3rd, Cappelli LC, et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Mar;3(3):173–184. doi: 10.1002/acr2.11232. Epub 2021 Feb 11.
- Winthrop KL, Harigai M, Genovese MC, et al. Infections in baricitinib clinical trials for patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct;79(10):1290–1297. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216852. Epub 2020 Aug 11.
- Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open.* 2023 Feb;9(1):e002735. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002735.
- <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
- Frisell T, Bower H, Morin M, et al. ARTIS Study group. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis.* 2023 May;82(5):601–610. doi: 10.1136/ard-2022-223762. Epub 2023 Feb 14.
- Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar;80(3):304–311. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218510. Epub 2020 Oct 28.
- Лукина ГВ, Борисов СЕ. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающих генно-инженерные биологические препараты. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 394–410. [Lukina GV, Borisov SE. Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases receiving genetically engineered biological drugs. In: Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 394–410.]
- https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3. Раздел 7.1.
- Winthrop K, Isaacs J, Calabrese L, et al. Opportunistic infections associated with Janus kinase inhibitor treatment for rheumatoid arthritis: A structured literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Feb;58:152120. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152120. Epub 2022 Oct 29.
- Curtis JR, Xie F, Yang S, et al. Risk for Herpes Zoster in Tofacitinib-Treated Rheumatoid Arthritis Patients with and without Concomitant Methotrexate and Glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Sep;71(9):1249–1254. doi: 10.1002/acr.23769.

Epub 2019 Jul 29.

14. Winthrop KL, Nash P, Yamaoka K, et al. Incidence and risk factors for herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: a pooled analysis of six phase III clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb;81(2):206-213. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220822. Epub 2021 Oct 6.

15. Chen YM, Huang WN, Wu YD, et al. Re-activation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):780-782. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211322. Epub 2017 Jun 29.

16. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020 Feb;6(1):e001095. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001095.

17. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.

18. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases.

Arthritis Rheumatol. 2023 Mar;75(3):333-348. doi: 10.1002/art.42386. Epub 2023 Jan 4.

19. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.

20. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):261-271. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.014. Epub 2016 Jun 2.

21. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib: the risk of viral reactivation in the context of JAK inhibition. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct;66(10):2675-84. doi: 10.1002/art.38745.

22. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):71-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.004. Epub 2016 Mar 9.

23. Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, et al. Safety of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis for up to 9.3 years: an updated integrated analysis. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(2):e105-e118. doi:10.1016/S2665-

9913(21)00348-2.

24. Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from SELECT-COMPARE. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Sep;72(9):1513. doi: 10.1002/art.41495.

25. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. *Drug Safety Communication*. September 1, 2021 (<https://www.fda.gov>).

26. Huss V, Bower H, Hellgren K, et al. Cancer risks with JAKi and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: a national realworld cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jul;82(7):911-919. doi: 10.1136/ard-2022-223636. Epub 2023 Mar 3.

27. Molina-Collada J, Alonso F, Otero L, et al. Cancer risk with biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatic diseases and previous malignancies: results from the BIOBADASER register. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Feb;64:152341. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152341. Epub 2023 Dec 9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.05.2025/21.07.2025/23.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено 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.

The article was prepared within the framework of a research project under State Assignment № RK 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.

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

Баранова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>

Патология сухожилий и связок в практике ревматолога и травматолога-ортопеда. Описательный обзор

Каратеев А.Е., Нестеренко В.А.

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

Поражение сухожилий и связок — распространенная ревматическая патология, одна из наиболее частых причин развития хронической скелетно-мышечной боли, сопровождающейся серьезными нарушениями функции и снижением качества жизни. Данная патология может носить локальный характер и рассматриваться как самостоятельная нозологическая форма (синдром сдавления ротатора плеча, латеральный эпикондилит, тендинит собственной связки надколенника и др.) или быть проявлением системного иммуновоспалительного ревматического заболевания (наиболее характерно для спондилоартритов). Патогенез тендино-, лигаменто- и энтезопатии определяется локальным разрушением коллагеновых волокон, кратковременной воспалительной реакцией и дегенеративными изменениями (фиброз, неоангиогенез, спраутинг аксонов, гетеротопическая оссификация), которые существенно ухудшают биомеханику и повышают риск повторного повреждения. Хронизация боли при данной патологии связана с сенситизацией ноцицепторов, вызванной гиперпродукцией нейротрофических факторов. Факторами риска тендино- и лигаментопатии являются травматизация, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистая патология, курение. Лечение патологии сухожилий и связок носит комплексный характер и включает фармакологические и немедикаментозные методы. К первым относятся нестероидные противовоспалительные препараты, локальная инъекционная терапия глюкокортикоидами, гиалуроновой кислотой, обогащенной тромбоцитами плазмой. В ряде случаев применяют миорелаксанты, антидепрессанты, антиконвульсанты, медленнодействующие симптоматические средства, препараты ботулотоксина. Новым направлением комплексной терапии тендино- и лигаментопатий является использование специализированных биологически активных добавок, оказывающих обезболивающий, противовоспалительный и репаративный эффект.

Ключевые слова: связки; сухожилия; энтезисы; патология; патогенез; диагностика; лечение.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@ya.ru

Для цитирования: Каратеев АЕ, Нестеренко ВА. Патология сухожилий и связок в практике ревматолога и травматолога-ортопеда. Описательный обзор. Современная ревматология. 2026;20(1):131–139. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-131-139>

Tendon and ligament disorders in the practice of a rheumatologist and traumatologist-orthopedist. Descriptive review

Karateev A.E., Nesterenko V.A.

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

Tendon and ligament involvement is a common rheumatic pathology and one of the most frequent causes of chronic musculoskeletal pain, accompanied by significant functional impairment and reduced quality of life. These disorders may be localized and regarded as an independent nosological entity (rotator cuff impingement syndrome, lateral epicondylitis, patellar tendonitis, etc.) or represent a manifestation of a systemic immune-mediated inflammatory rheumatic disease (most typically in spondyloarthritis). The pathogenesis of tendino-, ligamento-, and enthesopathy is determined by local destruction of collagen fibers, a short-term inflammatory reaction, and degenerative changes (fibrosis, neoangiogenesis, axonal sprouting, heterotopic ossification) that substantially worsen biomechanics and increase the risk of recurrent injury. Pain chronicity in this disorders is associated with sensitization of nociceptors caused by hyperproduction of neurotrophic factors. Risk factors for tendino- and ligamentopathy include trauma, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular pathology, and smoking. Treatment of tendon and ligament disorders is complex and includes pharmacological and non-pharmacological approaches. The former includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs, local injection therapy with glucocorticoids, hyaluronic acid, and platelet-rich plasma. In some cases, muscle relaxants, antidepressants, anticonvulsants, slow-acting symptomatic agents, and botulinum toxin preparations are used. A new direction in the comprehensive therapy of tendino- and ligamentopathies is the use of specialized dietary supplements with analgesic, anti-inflammatory, and reparative effects.

Keywords: ligaments; tendons; entheses; disorder; pathogenesis; diagnosis; treatment.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@ya.ru

For citation: Karateev AE, Nesterenko VA. Tendon and ligament disorders in the practice of a rheumatologist and traumatologist-orthopedist. Descriptive review. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(1):131–139. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-131-139>

Сухожилия и связки — один из основных элементов опорно-двигательного аппарата, обеспечивающий стабильность суставов и позвоночника, амортизацию гравитационных и двигательных нагрузок, направленную передачу физических усилий при сокращении скелетных мышц [1]. В человеческом организме насчитывается более 1000 сухожилий и 900 связок [2, 3]. Это близкие по гистологической структуре биологические образования, организованные и четко ориентированные в пространстве пучки соединительной ткани, основу которых составляет коллаген I типа (60–90% безводной массы) [1]. Сухожилия и связки привлекают пристальное внимание ревматологов и травматологов-ортопедов, поскольку их повреждение вследствие травм и воспаления приводит к широкому спектру ревматической патологии, вызывающей серьезные страдания, нарушения функции и утрату трудоспособности миллионов жителей Земли [4]. Так, в США ежегодно отмечается около 17 млн случаев повреждения сухожилий и связок, что составляет половину всех травм в этой стране [5]. Поражение сухожилий мышц-ротаторов плеча является причиной острой и хронической тендинопатии (синдром сдавления ротатора плеча, ССРП) примерно у 1–3% популяции развитых стран, короткого лучевого разгибателя запястья (латеральный эпикондилит, «теннисный локоть») — у 0,5–1,0%, сухожилия икроножной и камбаловидной мышц (тендинит ахиллова сухожилия) — у 0,5–1% [6–8]. Соответственно, травма передней крестообразной связки (ПКС) почти в 7 раз повышает риск развития остеоартрита (ОА) коленного сустава, самого частого ревматического заболевания (РЗ) [9]. Серьезное повреждение связок голеностопного сустава (более 90% случаев — латеральной группы: передней и задней таранно-малоберцовой и пяточно-малоберцовой) является ведущим фактором формирования нестабильности этого сустава и возникновения ОА, который отмечается у 3–5% популяции [10].

Строение и функция сухожилий и связок

Сухожилия — биологические структуры, образованные из плотной волокнистой соединительной ткани, связывающие мышцы с надкостницей или хрящом. Они на 80–95% состоят из коллагена I типа (речь идет о безводном составе, при этом вода определяет 60–80% общей массы сухожилий и связок) [11]. Основа коллагеновых фибрилл — тропоколлаген (левозакрученная спираль из трех α -цепей коллагена), которые соединяются в шестигранные волокна диаметром 0,05–0,5 мкм, «сшитые» протеогликанами (ПТГ) и агреканами. Фибриллы коллагена, покрытые плотной фиброзной оболочкой (эндотендон), составляют пучки 1-го порядка; они объединяются в регулярные структуры, содержащие 5–200 пучков (2-го порядка), а затем и в более крупные образования (3-го порядка) — волокна диаметром 100–500 мкм, имеющие собственный фасциальный футляр (перитендон) [12]. Трехмерная структура волокон стабилизируется олигомерным матричным белком хряща (cartilage oligomeric matrix protein, COMP), на который приходится 1–5% общей массы сухожилия. Волокна коллагена погружены в вязкий раствор, содержащий большое количество ПТГ (агрекан, α_1 -микроглобулин, бигликан, бревикан, версикан, декорин, лумикан, лубрицин, нейрокан, фибромодулин и др.) и напоминающий по составу синовиальную жидкость. Эта естественная смазка обеспечивает гидрофильные и вязко-

эластические свойства, возможность скольжения волокон относительно друг друга, амортизируя нагрузку при растяжении и боковом смещении [11, 13, 14].

Основным клеточным элементом сухожилия является специализированный фибробласт (ФБ) — теноцит, веретенообразная клетка, локализуемая под перитендоном и тесно примыкающая к волокнам коллагена. Теноциты обладают высокой метаболической активностью, они активно экспрессируют гены *SCX* (Scleraxis), *COL1A1* и *COL1A2*, ответственные за синтез белков коллагена и межклеточного матрикса (МКМ). Теноциты способствуют эффективному восстановлению структурных элементов сухожилия, которые повреждаются при серьезных механических нагрузках [11, 13, 14].

Связки — плотные волокнистые соединительнотканые биологические структуры, стабилизирующие костные элементы скелета [3]. Микроархитектоника связок близка к таковой сухожилий, однако имеет свои особенности, связанные с их функцией. Если сухожилие — плотный пучок волокон, предназначенный для передачи осевых мышечных усилий, то связки чаще всего имеют форму пластины, испытывающей механическую нагрузку «на разрыв». Ткань сухожилия состоит из нитей коллагена I типа, собранных в пучки и окруженных плотной фиброзной оболочкой. При этом коллагеновые пучки бывают различного диаметра (от 250 мкм до нескольких миллиметров) и содержат от 3 до 20 волокон меньшего порядка. Большая часть первичных нитей коллагена ориентирована продольно и имеет различную толщину — от 35 до 75 нм. К ним примыкают веретенообразные ФБ — лигаментциты. Чуть менее половины нитей имеют диаметр около 45 нм, они существенно короче, расположены поперечно и создают трехмерную конструкцию пластины сухожилия. Нити коллагена окружены рыхлым ретикулярным МКМ, содержащим ПТГ и эластиновые волокна, обеспечивающие хорошую растяжимость биологической конструкции [3, 15, 16].

Лигаментциты играют ведущую роль в процессе механотрансдукции, биологическом ответе на физическое воздействие, позволяющем компенсировать вредные последствия механического стресса. Реакцию клеток запускает разрыв контактов между интегринами (клеточные рецепторы, осуществляющие связь клеточной мембраны и макромолекул МКМ) и волокнами коллагена. Лигаментциты активно экспрессируют гены, отвечающие за синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) — агрессивных ферментов, необходимых для разрушения поврежденных фибрилл коллагена (для последующей их замены новообразованными), а также антагонистов ММП (тканевых ингибиторов ММП). Лигаментциты отвечают за синтез новых молекул коллагена и факторов роста, необходимых для таксиса и дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток — трансформирующего фактора роста (ТФР), фактора роста фибробластов (ФРФ), инсулиноподобного фактора роста (ИПФР), сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) [3, 15, 16].

Особую анатомическую структуру имеет область прикрепления сухожилий и связок к кости — энтезис [17]. Известны как минимум два варианта его строения. *Первый вариант* — фиброзный, или фиброзно-хрящевой энтезис. Это непосредственный контакт с костью и/или надкостницей в местах фиксации сухожилий и связок к метафизу/диафизу длинных костей (например, дельтовидной мышцы к дельто-

видной бугристости на наружной поверхности плечевой кости, большой приводящей мышцы бедра к шероховатой линии бедренной кости, в области синдесмоза дистальных отделов большеберцовой и малоберцовой костей). На месте контакта ткань сухожилия и связки трансформируется в «тонкие» (до 8 мкм) и «толстые» фибриллы, проникающие в надкостницу и кость и формирующие плотную сетчатую структуру, тесно связанную с МКМ кости и пропитанную солями кальция (перфорирующие волокна Шарпея). Особенности фиброзного энтезиса является высокое содержание коллагена III и IV типов, эластин, а также локальное изменение костной структуры с формированием так называемой связочной кости (bundle bone) [18, 19].

Второй вариант энтезиса («энтезиальный орган», по Benjamin и McGonagle) формируется при контакте сухожилия с эпифизом и апофизом кости (например, ахиллова сухожилия с пяточной костью или сухожилия надостной мышцы с большим бугорком плечевой кости). Он представляет собой последовательную трансформацию ткани сухожилия в хрящевую и костную ткань с образованием четырехслойной структуры. Первый слой в области контакта является «чистой» тканью сухожилия или связки, состоящей из волокон коллагена I и III типов. Далее следует волокнистая структура, которую формируют как волокна коллагена I, II и III типов,

стабилизированные агрегатами, так и элементы хрящевой ткани, в которой теноциты и лигаментциты сменяет специализированный клеточный элемент — фиброхондроциты. Глубже лежит область кальцифицированного фиброзного хряща, отделенная от некальцифицированной области характерной пограничной линией. Последний слой — собственно кость, содержащая остециты и остеобласты; при этом «внедрение» в костную ткань кальцифицированного хряща происходит неравномерно, увеличивая площадь контакта слоев и повышая механическую прочность соединения. Фиброзно-хрящевые энтезисы часто находятся вне синовиальной оболочки сустава, поэтому для облегчения скольжения и амортизации нагрузок имеют собственные синовиальные сумки [17–19].

Сухожилия и связки отличаются хорошим кровоснабжением и иннервацией. Кровеносные сосуды, А- и С-нервные волокна в норме локализируются в оболочках (перитендон и эндотендон), но не контактируют с коллагеновыми волокнами [3]. Помимо ФБ, в норме составляющих 90% клеточной популяции сухожилий и связок, в ткани этих структур представлены клетки врожденного иммунитета (макрофаги), а также Т-лимфоциты (CD4+, CD8+), причем последние преимущественно находятся в области энтезисов [20–22] (см. таблицу).

Гистологические и функциональные различия сухожилий и связок
Histological and functional differences between tendons and ligaments

Основные позиции	Сухожилия	Связки
Функция	Линейная передача механического импульса от скелетных мышц; дополнительная стабилизация суставов	Компенсация разнонаправленных нагрузок (смещение, растяжение, давление) на костные структуры и суставы
Состав	Коллаген I типа — 80–95%, коллаген III типа — 1–10%, коллаген IV типа — 1–2%, эластин — 1–2%, COMP — 1–5%, ПТГ — 1–5%	Коллаген I типа — 70–85%, коллаген III типа — 5–10%, эластин 10–15%, ПТГ — 3–5%
Микроархитектоника	Строго линейная структура пучков коллагена 1–3-го порядка, покрытых плотной фиброзной оболочкой (эндотендон, перитендон)	Менее регулярная структура с ориентацией пучков коллагена различной толщины по осям наибольшей нагрузки
Клетки (специализированные ФБ)	Теноциты: ФБ, расположенные под эндотендоном и тесно фиксированные интегринами к линейным волокнам коллагена	Лигаментциты: рассеяны между коллагеновыми и эластиновыми волокнами, обладают более высокой метаболической активностью
Экспрессия генов специализированными ФБ	Преимущественно: <i>SCXA</i> и <i>B</i> , <i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Высокий уровень экспрессии <i>MKX</i> , α - и β -интегринов, <i>COL3A1</i> , <i>ELN</i> , ТФР β , ФРФ, ИПФР
Энтезис	Фиброзный, фиброзно-хрящевой («энтезиальный орган»)	Фиброзный
Примеры анатомических объектов, связанных с известными нозологическими формами	Сухожилия мышц-ротаторов плеча (ССРП, импинджмент-синдром); сухожилие короткого лучевого разгибателя запястья (латеральный эпикондилит), сухожилия ягодичных мышц (трохантерит), сухожилия икроножной и камбаловидной мышц (ахиллобурсит)	Радиальные грудно-реберные связки (поражаются при СпА, энтезисы I и VII ребер входят в индекс MASES); паховая связка (энтезис в области передней верхней подвздошной ости поражается при СпА, входит в индекс MASES), ПКС (повреждение является фактором риска ОА коленного сустава), дельтовидная связка (повреждение является фактором риска ОА голеностопного сустава)

Примечание. *ELN* — ген эластина; *MKX* (mohawk homeobox) — ген, кодирующий белок Mohawk; СпА — спондилоартрит; MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) — Маастрихтский индекс энтезита для анкилозирующего спондилита.

Терминология

В литературе не утихают споры, как правильно обозначать заболевания сухожилий, связок и энтезисов. В обзоре 2021 г., посвященном патологии сухожилий, N.L. Millag и соавт. [23] пишут: «Подходы к диагностике и лечению тендинопатии у разных клиницистов различаются из-за исторических разногласий в клинической номенклатуре, которая включает термины *тендинит*, *тендовагинит* и *тендиноз*» (выделено нами — А.К.). Принимая роль воспаления как универсального патогенетического механизма при любой патологии, связанной с повреждением живой ткани, ряд экспертов предпочитает использовать в этих терминах окончание *-ит*, указывающее на воспалительную природу болезни: «тендинит», «лигаментит», «энтезит». Например, в обзоре 2023 г. D. McGonagle и соавт. [24] отмечают: «Однако в большинстве случаев при псориатическом артрите (ПсА) с аксиальным поражением *энтезита* в первую очередь проявляется в мягких тканях связок как «*лигаментит*»» (выделено нами — А.К.). Вместе с тем при патологоанатомических исследованиях в случае поражения сухожилий и связок нередко не обнаруживают выраженных признаков воспаления (лимфогистиоцитарной инфильтрации); наиболее характерной морфологической находкой здесь являются проявления дегенерации (см. ниже) [25]. Поэтому некоторые авторы применяют (по аналогии с архаичным термином «остеоартроз») такие определения, как «тендиноз» и «лигаментоз» [26, 27]. Более осторожную позицию занимают специалисты, предпочитающие использовать нейтральный термин с окончанием *-патия* (наличие патологии без указания ее природы): «тендинопатия», «энтезопатия». Эти термины представлены в современной литературе (прежде всего, англоязычной) наиболее широко. Весьма показательное высказывание авторов, вышедшего в 2022 г. обзора: «Тендинопатия ранее была известна как «тендинит»» [2]. Справедливости ради надо отметить, что термин «лигаментопатия» встречается крайне редко [28, 29]. Любопытно, что клиническая номенклатура тендинопатий включает ряд традиционных названий, в которых зафиксировано поражение структур, играющих лишь опосредованную роль в развитии данной патологии (место фиксации пораженных сухожилий) — «трохантерит», «эпикондилит», «стилоидит».

Патогенез тендинопатии, лигаментопатии и энтезопатии

Патология сухожилий и связок может носить характер самостоятельной нозологической формы, когда имеется изолированное поражение какой-либо отдельной структуры (например, ССРП, латеральный эпикондилит или «щелкающий палец»), или быть проявлением системной патологии при аутоиммунных/иммуновоспалительных РЗ, таких как СпА [4, 17]. В недавно опубликованном С. Pignon и соавт. [30] метаанализе 212 исследований, посвященных ПсА (n=84 262), средняя частота энтезопатий составляет 41,6%. В обоих случаях основным причинным фактором выступает физическая травма. Это может быть серьезное высокоэнергетическое повреждение, при котором возникают макроскопические структурные нарушения или микротравматизация, вызванная избыточным или повторяющимся физическим усилием. Так, основные формы поражения сухожилий и связок четко ассоциируются с интенсивными занятиями спортом или физическим трудом [31, 32]. Роль травмы доказана и в развитии энтезита при ПсА. В этом случае повреждение провоцирует локальную иммуновоспалительную

реакцию у предрасположенных лиц (в силу генетических и внешнесредовых факторов, вызывающих нарушение регуляции иммунной системы) [33–35]. Этот процесс рядом авторов именуется «глубоким феноменом Кёбнера», по аналогии с изоморфной кожной реакцией, возникающей в ответ на локальное повреждение при псориазе, красном плоском лишае и витилиго [36]. Так, по данным метаанализа 16 работ (n=322 967), физическое повреждение существенно повышало риск развития ПсА. Отношение шансов (ОШ) для любой травмы в анамнезе составило 1,33 (95% доверительный интервал, ДИ 1,16–1,54), для переломов костей — 1,46 (95% ДИ 1,22–1,74) [37].

Вероятно, пусковым механизмом патогенеза тендино-, лигаменто- и энтезопатии следует считать вызванный механическим стрессом разрыв молекулярных контактов между теноцитами, лигаментоцитами и волокнами коллагена. Ключевую роль здесь играют интегрины, осуществляющие связь цитоскелета с макромолекулами МКМ (коллаген, фибронектин, вибронектин, ламинин) и регулирующие механотрансдукции, а также белки фокальной адгезии FAK/Src, YAP/TAZ и неселективный катионный канал PIEZO1 [15, 35]. Разрыв контактов молекул приводит к появлению свободной фракции молекул адгезии (cell adhesion molecules, CAMs), способных активировать макрофаги и вызывать таксис лейкоцитов и лимфоцитов. Кроме того, обломки коллагена и других макромолекул МКМ, формирующиеся при повреждении волокон сухожилия или связок, в том числе вследствие активации ММП1–9, выступают в роли молекулярного комплекса повреждения, аларминов (damage-associated molecular patterns, DAMP). DAMP — лиганды для Toll-подобных рецепторов (таких как TLR4), вызывающих поляризацию макрофагов в сторону агрессивной формы M1. Это индуцирует воспалительную реакцию, для которой характерна гиперпродукция хемокинов (CXCL1 и CCL2), медиаторов воспаления (простагландина E₂ — ПГЕ₂), цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 17 и ИЛ23 [15, 23, 38, 39].

Воспаление в нормальных условиях — приспособительный, самолимитирующийся процесс, исходом которого должно быть удаление (эффероцитоз) клеточного и молекулярного детрита, истребление патогенов и подготовка микроокружения к репарации поврежденной ткани. Однако при выраженных структурных изменениях сохраняющийся или нарастающий механический стресс препятствует нормальному восстановлению и поддерживает локальную воспалительную активность. Такой же негативный эффект может вызывать нарушение регуляции воспаления на фоне старения организма (инфламэйджинг) или системной воспалительной реакции, связанной с коморбидной патологией (например, повышение уровня адипокинов при метаболическом синдроме). Кроме того, наличие посттрансляционных модификаций коллагена (метилование, убиквитинирование, цитруллинирование, гликозилирование и др.), а также врожденная или приобретенная предрасположенность к неконтролируемому иммунным процессам (относительное повышение числа Th17- и снижение числа Treg-лимфоцитов), может спровоцировать аутоиммунную агрессию против ткани поврежденных сухожилий/связок [15, 23, 39, 40].

Принципиально важным элементом патогенеза тендино-, лигаменто- и энтезопатии является неадаптивная репарация. Повреждение и воспаление закономерно вызывают синтез факторов роста — ТФР, ФРФ, ИПФР, СЭФР, нейро-

трофинов (фактора роста нервов — ФРН, нейротрофического фактора головного мозга — brain-derived neurotrophic factor, BDNF, нейротрофина 3 и др.), а также костных морфогенетических пептидов (bone morphogenetic proteins, BMPs). Однако эти субстанции при неблагоприятном микроокружении (сохраняющемся воспалении) не обеспечивают «правильного» восстановления. Напротив, в этой ситуации высокая концентрация ТФР и ФРФ приводит к хаотичной пролиферации ФБ и формированию неорганизованной массы коллагеновых волокон; СЭФР — к прорастанию в поврежденную ткань тонких новообразованных кровеносных сосудов; ФРН, BDNF и нейротрофина 3 — к разрастанию немиелинизированных С-нервных волокон; BMPs — к появлению в ткани сухожилия/связки остецитов, формирующих элементы костной структуры. Итогом становится ангиофиброblastическая трансформация (фиброз, неоангиогенез, спраутинг нейронов и гетеротопическая оссификация), существенно ухудшающая биомеханические свойства ткани [11, 23, 39, 40] (рис. 1).

Патология сухожилий и связок нередко сопровождается интенсивными болевыми ощущениями — «сухожильной болью» [2]. Для нее характерны широкое распространение по ходу вовлеченных мышц, появление как при нагрузке, так и в состоянии покоя выраженной гипералгезии [4]. Особенности «сухожильной боли» связаны с тем, что медиаторы воспаления (ПГЕ₂), цитокины (ИЛ1β, фактор некроза опухоли, ФНОα, ИЛ6, ИЛ17), нейротрофины (ФРН, BDNF, нейротрофин 3) и нейромедиаторы (субстанция Р, глутамат), выделяемые макрофагами и ФБ, с одной стороны, могут усиливать воспалительную реакцию, привлекая в область повреждения нейтрофилы, тучные клетки и CD8+ лимфоциты, а с другой — вызывать стойкую сенситизацию ноцицепторов [15, 23, 41]. Подвергшаяся ангиофиброblastической трансформации ткань сухожилия/связки, пронизанная тонкими сосудами и немиелинизированными С-волоконками, становится стойким источником болевой афферентации. Ситуацию нередко осложняют «центральные» механизмы, дополняющие картину хронической боли: дисфункция ноцицептивной системы (центральная сенситизация) и психоэмоциональные нарушения (депрессия, тревога катастрофизация) [42, 43].

Факторы риска

Как было отмечено выше, ведущим триггером патологии сухожилий и связок является травматизация. Поэтому риск развития данной патологии закономерно повышен у людей, испытывающих серьезные и повторяющиеся нагрузки, — спортсменов и лиц, занятых физической работой. Так, согласно метаанализу 22 работ, проведенному Q. Chen и соавт. [44], наиболее значимым фактором риска латерального эпикондилита являлся ручной труд (ОШ — 2,39). Вероятность развития патологии оказалась выше у женщин (ОШ — 1,33), курящих лиц (ОШ — 1,46) и лиц с гиперхолестеринемией (ОШ — 1,67). Близкие данные получены J. Zhao и соавт. [45] в метаанализе 26 исследований. Риск развития ССРП (тендинопатии мышц-ротаторов) существенно увеличивало наличие травматического события в анамнезе (относительный риск, ОР — 1,9), артериальной гипертензии (ОР — 1,5) и курения (ОР — 1,32). Частота ССРП была выше у лиц пожилого возраста и лиц с повышенной массой тела. Принципиальное значение коморбидной патологии в развитии тендинопатии, прежде всего сахарного диабета (СД) 2-го типа и кардиовас-

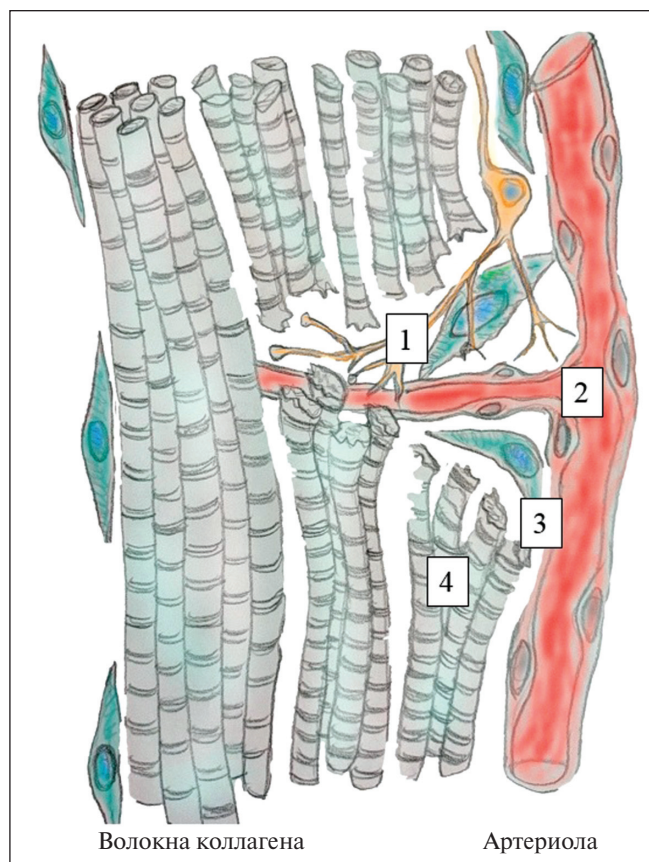


Рис. 1. Повреждение сухожилий/связок и развитие ангиофиброblastической трансформации. 1 — спраутинг аксонов (разрастание тонких немиелинизированных С-волокон под влиянием ФРН, BDNF, нейротрофина 3); 2 — неоангиогенез под действием СЭФР; 3 — фиброз, обусловленный ТФР, ФРФ, ИПФР; 4 — разрушение коллагеновых волокон под действием MMP1–13

Fig. 1. Tendon/ligament injury and development of angiofibroblast transformation. 1 — axonal sprouting (growth of thin unmyelinated C fibers under the influence of nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin 3); 2 — neoangiogenesis mediated by vascular endothelial growth factor (VEGF); 3 — fibrosis mediated by transforming growth factor (TGF), fibroblast growth factor (FGF), insulin-like growth factors (IGF); 4 — destruction of collagen fibers as an Matrix metalloproteinase MMP1–13 effect

кулярной патологии, продемонстрировали A. Giri и соавт. [46] в метаанализе 25 исследований при ССРП. Риск данной патологии максимально повышался при СД 2-го типа (ОШ — 1,49), был несколько меньшим при артериальной гипертензии (ОШ — 1,4) и гиперлипидемии (ОШ — 1,48). Роль травмы и коморбидной патологии (в первую очередь СД 2-го типа) в развитии тендинопатии ахиллова сухожилия подтверждает систематический обзор 19 исследований [47].

Клинические особенности

Основными симптомами тендинопатии являются боль и нарушение функции. Принципиально важно, что болевые ощущения провоцирует конкретное активное движение мышцы, связанной с пораженным сухожилием. Например, при тендинопатии надостной мышцы это отведение плеча в сто-



Рис. 2. Алгоритм комплексной терапии патологии сухожилий и связок. БТТА – ботулотоксин типа А. * – Картилокс Т
Fig. 2. Algorithm of comprehensive therapy for tendon and ligament disorders. BoNT-A – botulinum toxin type A. * – Cartilox T

рону, при латеральном эпикондилите – разгибание кисти, при тендинопатии ахиллова сухожилия – тыльное сгибание стопы. Пассивные движения (которые производит врач) или движения в той же анатомической области, но осуществляемые при участии других мышц, боли не вызывают. Так же и поражение связок проявляется болью при активных движениях. В отличие от тендинопатии, здесь нет зависимости от работы какой-либо конкретной мышцы, ведь связки соединяют костные образования. Боль провоцируется движением в вовлеченной части скелета, которое вызывает растяжение пораженной связки [2–4, 23]. Например, при повреждении медиальной коллатеральной связки коленного сустава боль возникает при ее растяжении («вальгусный стресс-тест» – давление на наружную сторону колена при его сгибании на 30°) [48].

Частичный или полный разрыв сухожилия ограничивает или полностью блокирует движение, осуществляемое вовлеченной мышцей. Аналогичная патология связок приводит к нестабильности суставов, например коленного сустава при травмах ПКС, крестцово-подвздошного – при поражении передних и задних крестцово-подвздошных связок [2–4, 23].

Лечение

Общепризнанной системы лечения данной патологии (соответствующей уровню рекомендаций по ОА или боли в спине) на сегодняшний день не существует, хотя опубликованы отдельные консенсусы и руководства по терапии заболеваний

сухожилий и связок, в частности рекомендации международной группы экспертов по диагностике и лечению тендинопатии вращательной манжеты плеча в реальной клинической практике (2025) [49], российский междисциплинарный консенсус по хронической боли в плече (2023) [6]. Тем не менее, ориентируясь на мнение российских и зарубежных экспертов, можно выделить основные подходы к лечению данной патологии.

Если речь идет о поражении сухожилий и связок, вызванном системным заболеванием (например, ПсА), то терапия должна быть системной и опираться на назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и базисных противовоспалительных препаратов, таких как генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы ФНОα, ИЛ12/23 и ИЛ17) и ингибиторы Янус-киназы [17, 50]. Вспомогательное значение может иметь локальная инъекционная терапия (ЛИТ) глюкокортикоидами (ГК) [51].

При локальной (несистемной) патологии сухожилий и связок (ССРП, латеральном и медиальном эпикондилите, трохантерите, поражении собственной связки надколенника, тендинопатии ахиллова сухожилия и др.) показан комплексный подход, включающий НПВП как средства первой линии, ЛИТ ГК, гиалуроновой кислотой (ГлК) и обогащенной тромбоцитами плазмой (ОТП), в отдельных случаях – применение миорелаксантов, антидепрессантов, медленнодействующих симптоматических средств для лечения ОА (МДСС), ЛИТ ботулотоксином и др. Принципиально важно сочетать фар-

макотерапию с немедикаментозными методами (лечебная физкультура — ЛФК, — физиотерапия) [4, 6, 23, 49] (рис. 2).

Интересным комплементарным подходом при терапии тендино- и лигаментопатий может стать использование специализированных биологически активных добавок (БАД), содержащих нутриенты, способные оказывать противовоспалительное, анаболическое и репаративное действие на ткань сухожилий и связок. Терапевтическому потенциалу таких БАД посвящен обзор 16 клинических исследований, выполненный I. Burton и A. McCormack [52]. Изучалась эффективность продуктов, содержащих мукополисахариды, коллаген I типа и витамин С (n=2); метилсульфонилметан (МСМ), гидролизированный коллаген, L-аргинин, L-лизин, витамин С, бромелайн, хондроитин, глюкозамин, экстракты босвеллии и мирры (n=3); аргинин-L-альфа-кетоглутарат, гидролизированный коллаген I типа, МСМ, витамин С, бромелайн и винитрокс (n=2); пептиды коллагена (n=2);

омега-3 жирные кислоты, комбинированные жирные кислоты и антиоксиданты, куркумин в сочетании с экстрактом босвеллии, β-гидрокси-β-метилмасляную кислоту, витамин С отдельно и в сочетании с желатином, креатин (n=7). Хотя авторы указывают на небольшой размер и разнородность исследований, они отмечают благоприятное действие БАД в отношении боли и восстановления ткани сухожилий.

Новым представителем этой группы БАД является Картилокс Т, в суточной дозе (2 таблетки) которого содержится хондротина сульфат (293,4 мг), гидролизированный коллаген I типа (80 мг), аргинин (446 мг), ГлК (60 мг), витамин С (46,6 мг), бромелайн (133,2 GDU), куркумин (133,4 мг), астаксантин (2,6 мг), пиперин (1,66 мг). Компоненты Картилокс Т способны подавлять воспаление, уменьшать боль и ускорять репарацию после травмы сухожилий и связок. Использование этого БАД может стать полезным компонентом комплексного лечения пациентов с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tam KT, Baar K. Using load to improve tendon/ligament tissue engineering and develop novel treatments for tendinopathy. *Matrix Biol.* 2025 Feb;135:39-54. doi: 10.1016/j.matbio.2024.12.001.
2. Ackermann PW, Alim MA, Pejler G, Peterson M. Tendon pain — what are the mechanisms behind it? *Scand J Pain.* 2022 Jul 18; 23(1):14-24. doi: 10.1515/sjpain-2022-0018.
3. Frank CB. Ligament structure, physiology and function. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004 Jun;4(2):199-201. PMID: 15615126.
4. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Орлова ЕС, Ермакова ЮА. «Малая» ревматология: не-системная ревматическая патология околоуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1. Современная ревматология. 2015;9(2):4-15.
5. Karateev AE, Karateev DE, Orlova ES, Ermakova YuA. Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxtaarticular soft tissues of the upper extremity. Part 1. *Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(2):4-15. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-4-15.
6. Leong NL, Kator JL, Clemens TL, et al. Tendon and Ligament Healing and Current Approaches to Tendon and Ligament Regeneration. *J Orthop Res.* 2020 Jan;38(1):7-12. doi: 10.1002/jor.24475.
7. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Загородний НВ и др. Совет экспертов: хроническая боль в области плечевого сустава как мультидисциплинарная проблема. Современная ревматология. 2023;17(3):111-120.
8. Karateev AE, Lila AM, Zagorodniy NV, et al. Council of Experts: chronic shoulder pain as a multidisciplinary problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(3):111-120. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-111-120.
9. Dines JS, Bedi A, Williams PN, et al. Tennis injuries: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015 Mar;23(3):181-9. doi: 10.5435/JAAOS-D-13-00148.
10. Traweger A, Scott A, Kjaer M, et al. Achilles tendinopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2025 Mar 27;11(1):20. doi: 10.1038/s41572-025-00602-9.
11. Webster KE, Hewett TE. Anterior Cruciate Ligament Injury and Knee Osteoarthritis: An Umbrella Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Sport Med.* 2022 Mar 1;32(2):145-152. doi: 10.1097/JSM.0000000000000894.
12. Anastasio AT, Lau B, Adams S. Ankle Osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2024 Aug 15;32(16):738-746. doi: 10.5435/JAAOS-D-23-00743.
13. Darrieutort-Laffite C, Blanchard F, Soslowsky LJ, Le Goff B. Biology and physiology of tendon healing. *Joint Bone Spine.* 2024 Sep; 91(5):105696. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105696.
14. Siadat SM, Ruberti JW. Mechanochemistry of collagen. *Acta Biomater.* 2023 Jun; 163:50-62. doi: 10.1016/j.actbio.2023.01.025.
15. Marth T, Grob NA, Jacobson JA, et al. Tendon Anatomy and Tendon Disorders of the Wrist. *Rofo.* 2025 Oct;197(10):1148-1161. English. doi: 10.1055/a-2499-5875.
16. Yang H, Li C, Ding Q, et al. Transcription factor Mohawk regulates tendon/ligament development: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2025 Jul 25;104(30):e43044. doi: 10.1097/MD.00000000000043044.
17. Stanczak M, Bialy M, Hagner-Derengowska M. Ligament Cell Biology: Effect of Mechanical Loading. *Cell Physiol Biochem.* 2025 Apr 30;59(2):252-295. doi: 10.33594/000000773.
18. Duthon VB, Barea C, Abrassart S, et al. Anatomy of the anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006 Mar;14(3):204-13. doi: 10.1007/s00167-005-0679-9.
19. Абдуганиева ДИ, Кириллова ЭР, Файрушина ИФ и др. Энтезопатии при спондилоартритах. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):316-325.
20. Abduganieva DI, Kirillova ER, Fairushina IF, et al. Enthesopathy in spondyloarthritis: the literature review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021;59(3):316-325. (In Russ.).
21. Apostolakis J, Durant TJ, Dwyer CR, et al. The entheses: a review of the tendon-to-bone insertion. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 Nov 17;4(3):333-42.
22. Francois RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001 Jul;13(4):255-64. doi: 10.1097/00002281-200107000-00003.
23. Chisari E, Rehak L, Khan WS, Maffulli N. The role of the immune system in tendon healing: a systematic review. *Br Med Bull.* 2020 May 15;133(1):49-64. doi: 10.1093/bmb/ldz040.
24. Millar NL, Akbar M, Campbell AL, et al. IL-17A mediates inflammatory and tissue remodelling events in early human tendinopathy. *Sci Rep.* 2016 Jun 6;6:27149. doi: 10.1038/srep27149.
25. Watad A, Rowe H, Russell T, et al. Normal human enthesis harbours conventional CD4+ and CD8+ T cells with regulatory features and inducible IL-17A and TNF expression. *Ann Rheum Dis.* 2020 Aug;79(8):1044-

1054. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217309.
23. Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, et al. Tendinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 7;7(1):1. doi: 10.1038/s41572-020-00234-1.
24. McGonagle D, David P, Macleod T, Wataha A. Predominant ligament-centric soft-tissue involvement differentiates axial psoriatic arthritis from ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Dec;19(12):818-827. doi: 10.1038/s41584-023-01038-9.
25. Riley G. Tendinopathy – from basic science to treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Feb;4(2):82-9. doi: 10.1038/ncprheum0700.
26. Grambart ST, Lechner J, Wentz J. Differentiating Achilles Insertional Calcific Tendinosis and Haglund's Deformity. *Clin Podiatr Med Surg*. 2021 Apr;38(2):165-181. doi: 10.1016/j.cpm.2020.12.003.
27. Юрковский АМ. Патологический континуум при пояснично-крестцовых лигаментозах: сопоставление данных сонографических и гистологических исследований. Проблемы здоровья и экологии. 2020;(4):57–65.
- Yurkovskii AM. Pathological continuum in lumbosacral ligamentosis: comparison of sonographic and histological data. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2020;(4):57–65. (In Russ.).
28. Juneja SC, Veillette C. Defects in tendon, ligament, and enthesis in response to genetic alterations in key proteoglycans and glycoproteins: a review. *Arthritis*. 2013;2013:154812. doi: 10.1155/2013/154812.
29. Скрипниченко ЭА, Лялина ВВ, Приписнова СГ и др. Эхографическая верификация и клиническое значение патологии околоуставных структур при остеоартрите коленного сустава. Архив внутренней медицины. 2024;14(5):361–369.
- Skrpichenko EA, Lyalina VV, Pripisnova SG, et al. Echographic verification and clinical significance of the pathology of periarticular structures in osteoarthritis of the knee joint. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2024;14(5):361-369. (In Russ.).
30. Pignon C, Bibas N, Lopez-Medina C, et al. Clinical enthesitis in patient with psoriatic arthritis, a systematic literature review with metaanalysis. *Joint Bone Spine*. 2025 Mar;92(2):105807. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105807.
31. Hall S, Compton MR. Common Occupational Upper Extremity Musculoskeletal Disorders. *Am Fam Physician*. 2025 May;111(5):451-458.
32. Young WK, Briner W, Dines DM. Epidemiology of Common Injuries in the Volleyball Athlete. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2023 Jun;16(6):229-234. doi: 10.1007/s12178-023-09826-2.
33. Muhsen A, Hertz A, Amital H. The association between physical trauma and autoimmune articular and dermatological disorders. *Autoimmun Rev*. 2025 Jan 3;24(1):103711. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103711.
34. Araujo EG, Schett G. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 1): pathophysiology. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59 (Suppl 1):i10-i14. doi: 10.1093/rheumatology/keaa039.
35. Kim D, Moon HY, Lee M. Mechano-transduction as a therapeutic target in tendinopathy: molecular pathways and exercise implications. *Res Sports Med*. 2025 Oct 5:1-16. doi: 10.1080/15438627.2025.2568936. Epub ahead of print.
36. Tinazzi I, McGonagle D, Aydin SZ, et al. 'Deep Koebner' phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):922-925. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212681.
37. Xie W, Huang H, Deng X, et al. Modifiable lifestyle and environmental factors associated with onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar;84(3):701-711. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.060.
38. Sunwoo JY, Eliasberg CD, Carballo CB, Rodeo SA. The role of the macrophage in tendinopathy and tendon healing. *J Orthop Res*. 2020 Aug;38(8):1666-1675. doi: 10.1002/jor.24667.
39. Leifer CA, Medvedev AE. Molecular mechanisms of regulation of Toll-like receptor signaling. *J Leukoc Biol*. 2016 Nov;100(5):927-941. doi: 10.1189/jlb.2MR0316-117RR.
40. Chisari E, Rehak L, Khan WS, Maffulli N. Tendon healing in presence of chronic low-level inflammation: a systematic review. *Br Med Bull*. 2019 Dec 11;132(1):97-116. doi: 10.1093/bmb/ldz035.
41. Palee S, Jarusriwanna A, Lee D, et al. Chronic Tendinopathy Driven by Neoinnervation: The Role of the Paratenon, Upregulated Neural Biomarkers, and Evolving Evidence – A Scoping Review. *Pain Physician*. 2025 Jul;28(4):287-297.
42. Hattori T, Ohga S, Shimo K, et al. Pathophysiology of subacromial pain syndrome: contributions of rotator cuff-related factors and pain sensitization. *Pain Rep*. 2025 Nov 5;10(6):e1354. doi: 10.1097/PR9.0000000000001354.
43. Mest J, Flood A, Toufexis C, et al. Differences in Psychological Factors Between People With Persistent Tendinopathy and Those Without Tendinopathy: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2025 Dec;55(12):1-18. doi: 10.2519/jospt.2025.13307.
44. Chen Q, Shen P, Zhang B, et al. A meta-analysis of the risk factors for lateral epicondylitis. *J Hand Ther*. 2024 Jan-Mar;37(1):44-52. doi: 10.1016/j.jht.2023.05.013.
45. Zhao J, Luo M, Liang G, et al. What Factors Are Associated with Symptomatic Rotator Cuff Tears: A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2022 Jan 1;480(1):96-105. doi: 10.1097/CORR.0000000000001949.
46. Giri A, O'Hanlon D, Jain NB. Risk factors for rotator cuff disease: A systematic review and meta-analysis of diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *Ann Phys Rehabil Med*. 2023 Feb;66(1):101631. doi: 10.1016/j.rehab.2022.101631.
47. Xergia SA, Tsarhou C, Liveris NI, et al. Risk factors for Achilles tendon rupture: an updated systematic review. *Phys Sportsmed*. 2023 Dec;51(6):506-516. doi: 10.1080/00913847.2022.2085505.
48. Wall C, Byrnes J, Botha L, Roe J. Acute sport-related knee injuries. *Aust J Gen Pract*. 2023 Nov;52(11):761-766. doi: 10.31128/AJGP-04-23-6785.
49. Desmeules F, Roy JS, Lafrance S, et al. Rotator Cuff Tendinopathy Diagnosis, Non-surgical Medical Care, and Rehabilitation: A Clinical Practice Guideline. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2025 Apr;55(4):235-274. doi: 10.2519/jospt.2025.13182.
50. Mourad A, Gniadecki R. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2020 Jan;47(1):59-65. doi: 10.3899/jrheum.180797.
51. Dhir V, Mishra D, Samanta J. Glucocorticoids in spondyloarthritis-systematic review and real-world analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4463-4475. doi: 10.1093/rheumatology/keab275.
52. Burton I, McCormack A. Nutritional Supplements in the Clinical Management of Tendinopathy: A Scoping Review. *J Sport Rehabil*. 2023 May 5;32(5):493-504. doi: 10.1123/jsr.2022-0244.

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.01.2026/06.02.2026/08.02.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Др. Редди'с Лабораторис».

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

This article has been supported by Dr. Reddy's Laboratories. 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>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Новые возможности анти-В-клеточной терапии волчаночного нефрита. Резолюция Совета экспертов

Ли́ла А.М.^{1,2}, Соловьёв С.К.¹, Асеева Е.А.¹, Аношенкова О.Н.³, Трофимов Е.А.⁴,
Захарова Е.В.^{2,5}, Козловская Н.Л.^{6,7}, Столяревич Е.С.⁸

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва; ³ОГУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава
России, Санкт-Петербург; ⁵ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический
центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ⁶ФГАОУ ВО «Россий-
ский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; ⁷ГБУЗ города Москвы «Городская
клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

⁸ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр больницы 52
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

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

³Россия, 634063, Томск, ул. Ивана Черных, 96; ⁴Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁵Рос-
сия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5; ⁶Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁷Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15; ⁸Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3

Волчаночный нефрит (ВН) — одно из наиболее частых и клинически значимых проявлений системной красной волчанки (СКВ), ассоциированных с высоким риском инвалидизации. Несвоевременное выявление СКВ в Российской Федерации и недостаточная эффективность стандартных схем лечения обуславливают острую необходимость поиска и внедрения новых терапевтических подходов для улучшения прогноза у таких пациентов. На заседании Совета экспертов были проанализированы актуальные российские и международные клинические рекомендации, данные об эффективности стандартной терапии, а также результаты международного рандомизированного клинического исследования фазы III REGENCY, посвященного оценке эффективности и безопасности обинутузумаба у пациентов с активным ВН. В резолюции Совета экспертов указано, что терапия ВН требует мультидисциплинарного подхода. При этом применение генно-инженерных биологических препаратов, в частности обинутузумаба, открывает новые перспективы для достижения длительной ремиссии, позволяет сократить дозу глюкокортикоидов и улучшить долгосрочный прогноз у пациентов с высокой активностью ВН, в том числе при недостаточной эффективности стандартной терапии.

Ключевые слова: волчаночный нефрит; системная красная волчанка; анти-В-клеточная терапия; обинутузумаб; полный почечный ответ; глюкокортикоиды.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaaseeva@mail.ru

Для цитирования: Ли́ла АМ, Соловьёв СК, Асеева ЕА, Аношенкова ОН, Трофимов ЕА, Захарова ЕВ, Козловская НЛ, Столяревич ЕС. Новые возможности анти-В-клеточной терапии волчаночного нефрита. Резолюция Совета экспертов. Современная ревматология. 2026;20(1):140–144. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-140-144>

New opportunities for anti-B-cell therapy in lupus nephritis. Resolution of the expert council

**Lila A.M.^{1,2}, Solovyev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Anoshenkova O.N.³, Trofimov E.A.⁴,
Zakharova E.V.^{2,5}, Kozlovskaya N.L.^{6,7}, Stolyarevich E.S.⁸**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk; ⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁵S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow;

⁶RUDN University, Moscow; ⁷A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow;

⁸Moscow Clinical Research Center, Hospital №52, Moscow Healthcare Department, Moscow

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

³96, Ivana Chernykh Street, Tomsk 634063, Russia; ⁴41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; ⁵5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia; ⁶6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow 117198, Russia; ⁷15, Lenskaya Street, Moscow 129327, Russia; ⁸3, Pekhotnaya Street, Moscow 123182, Russia

Lupus nephritis (LN) is one of the most common and clinically significant manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and is associated with a high risk of disability. Delayed diagnosis of SLE in the Russian Federation and insufficient efficacy of standard treatment regimens necessitate the search for and implementation of new therapeutic approaches to improve patient outcomes. During the Expert Council meeting, current Russian and international clinical guidelines, data on the effectiveness of standard therapy, and the results of the international randomized phase III REGENCY clinical trial evaluating the efficacy and safety of obinutuzumab in patients with active LN were reviewed. The Expert Council resolution emphasizes that LN therapy requires a multidisciplinary approach. At the same time, the use of biologics, particularly obinutuzumab, opens new opportunities for achieving sustained remission, reducing glucocorticoid doses, and improving long-term prognosis in patients with highly active LN, including those with inadequate response to standard therapy.

Keywords: lupus nephritis; systemic lupus erythematosus; anti-B-cell therapy; obinutuzumab; complete renal response; glucocorticoids.

Contact: Elena Alexandrovna Aseeva; eaaseeva@mail.ru

For citation: Lila AM, Solovyev SK, Aseeva EA, Anoshenkova ON, Trofimov EA, Zakharova EV, Kozlovskaya NL, Stolyarevich ES. New opportunities for anti-B-cell therapy in lupus nephritis. Resolution of the expert council. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):140–144. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-140-144>

28 июня 2025 г. состоялось заседание Совета экспертов «Современные подходы к лечению волчаночного нефрита: диалог ревматолога и нефролога», в котором приняли участие ведущие специалисты в области ревматических заболеваний.

Были рассмотрены следующие вопросы:

- оказание медицинской помощи пациентам с системной красной волчанкой (СКВ), в том числе особенности их маршрутизации;
- основные положения российских и международных клинических рекомендаций по ведению пациентов с волчаночным нефритом (ВН);
- роль анти-B-клеточной терапии в лечении ВН;
- результаты клинических исследований фазы III применения обинутузумаба у пациентов с ВН.

СКВ — аутоиммунное заболевание, характеризующееся системным воспалением с вовлечением множества органов и тканей. ВН — одно из наиболее частых и клинически значимых проявлений СКВ, ассоциированное с высоким риском инвалидизации, прогрессирования до терминальной стадии хронической болезни почек с необходимостью заместительной почечной терапии [1–3]. Раннее выявление ВН и профилактика его обострений остаются ключевой задачей клинической практики, требующей мультидисциплинарного подхода и участия специалистов разного профиля.

Организация медицинской помощи пациентам с СКВ в Российской Федерации должна базироваться в том числе на объективных статистических данных, отражающих распределение пациентов с учетом региональных особенностей, что является также основой для планирования финансовых затрат. Статистические данные, опубликованные в 2024 г., свидетельствуют о том, что в России наблюдается несвоевременное выявление СКВ, а регистрируемый показатель выявляемости гораздо ниже общемировых значений [4].

Сложности диагностика СКВ и ВН в Российской Федерации в целом и по отдельным регионам могут быть связаны с недостаточной осведомленностью и настороженностью врачей первичного звена, значительными девиациями по-

казателей лабораторных тестов, а также с ограниченными возможностями проведения нефробиопсии и применения современных технологий морфологического исследования биоптатов.

Важные шаги для улучшения диагностики СКВ в России включают создание национального регистра пациентов с СКВ, совершенствование образовательных программ для терапевтов, ревматологов, нефрологов и почечных патологов. Организация референсных центров нефробиопсии в крупных городах и маршрутизация образцов в эти центры помогут повысить качество диагностики. Медицинская помощь пациентам с ВН в нашей стране предоставляется преимущественно в рамках ревматологической и нефрологической службы. При этом подходы и алгоритмы ведения таких пациентов требуют более тесной координации между этими двумя специальностями. Регулярное проведение междисциплинарных научно-практических конференций играет ключевую роль в поиске совместных решений [5, 6].

Современные алгоритмы выбора терапевтических опций для пациентов с ВН, которые отражены в отечественных клинических рекомендациях по СКВ, соответствуют ключевым тезисам международных профессиональных сообществ KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и инициативы Treat-to-Target [5–7]. Основная цель терапии — достижение и длительное поддержание ремиссии или минимальной активности СКВ. При этом важно учитывать сердечно-сосудистые риски, проводить профилактику инфекций, планирование беременности и психологическую поддержку; иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) следует подбирать индивидуально, с учетом тяжести органного поражения, коморбидности и особенностей пациента; целевая доза глюкокортикоидов (ГК) должна составлять ≤5 мг/сут, в идеале нужно стремиться к их полной отмене и раннему переходу на стероидсберегающие препараты.

В недавнем исследовании Р.М. Izmirly и соавт. [8] представлены данные о низкой эффективности стандартной те-

рапии ВН: только 22% пациентов к 52-й неделе достигли почечного ответа, а отсутствие почечного ответа зафиксировано у 41% больных.

Низкая частота устойчивого ответа подчеркивает необходимость поиска и внедрения более эффективных методов лечения [8–11]. ГК, являющиеся до настоящего времени одним из основных компонентов стандартной терапии, при длительном использовании в средних и высоких дозах вызывают значительный спектр серьезных нежелательных явлений (НЯ): отмечается высокая частота ожирения, синдрома Иценко–Кушинга, сахарного диабета, артериальной гипертензии, атеросклероза, депрессивных расстройств и т. д. [12–14]. В соответствии с современными подходами ревматологи и нефрологи реже назначают высокие дозы ГК и цитостатиков на длительный срок, однако по-прежнему наблюдается значительный процент пациентов с ремиттирующим течением, высокой активностью ВН и неэффективностью стандартной терапии.

Особое внимание стоит уделять вопросам сохранения репродуктивного потенциала женщин с СКВ и ВН, которые составляют около 90% пациентов [15–19]. Факторы риска неблагоприятного исхода беременности включают активный ВН, нарушение функции почек, артериальную гипертензию [20–22]. Нарушение фертильности также связано с наличием антифосфолипидных антител, применением циклофосфана и ГК. ВН не является абсолютным противопоказанием к беременности. Благоприятный исход беременности обеспечивает ремиссия СКВ, достигнутая и сохраняющаяся к моменту зачатия в течение 6–12 мес.

В последние годы повышение эффективности терапии СКВ и ВН связано с применением ГИБП. При рефрактерных формах СКВ предложена новая технология CAR-T-терапии. На сегодня зарегистрированными в Российской Федерации препаратами при СКВ являются белимумаб и анифролумаб, также широко применяется ритуксимаб (off-label) [23–26].

Первый препарат, эффективность которого доказана для лечения пациентов с ВН в комбинации с иммуносупрессивной терапией, — белимумаб [27, 28]. Однако начало его действия отмечается не ранее 16-й недели, и этот препарат больше подходит для лечения больных СКВ с преобладанием внепочечных проявлений [24]. Ритуксимаб — препарат 1-го поколения, он разработан на основе мышиных антител, был изучен в большом рандомизированном международном исследовании LUNAR [23], однако не показал статистически значимых результатов у пациентов с ВН. Обинутумаб — анти-CD-20-препарат 2-го поколения (гуманизированное антитело), продемонстрировавший высокую эффективность в международном исследовании фазы III REGENCY (NCT04221477) и зарегистрированный для повышения эффективности стандартного иммуносупрессивного лечения ВН у взрослых в Российской Федерации, Европейском союзе и США [29].

В исследовании REGENCY получен клинически значимый результат, учитывая тяжесть и рефрактерность включенных пациентов. Обинутумаб увеличивал частоту достижения полного почечного ответа на 13,4% при добавлении в схему стандартной терапии. Так, к 76-й неделе лечения полного почечного ответа достигли 46,4% пациентов, использовавших обинутумаб совместно со стандартной терапией (микофенолата мофетил и ГК), по сравнению с 33,1% пациентов, которым проводилась только стандартная терапия ($p=0,0232$).

Обинутумаб оказывал иммуномодулирующий эффект с достоверным повышением уровня комплемента C3, C4, CН50, снижением концентрации антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и других маркеров активности заболевания и воспаления, обеспечивал более глубокую и быструю деплецию В-клеток, ответственных за аутоиммунное воспаление, включая ткани почек [30–33]. Применение обинутумаба обеспечивает стероидсберегающий эффект. Так, 42,7% ($n=135$) пациентов достигли полного почечного ответа к 76-й неделе при условии снижения дозы преднизолона до $\leq 7,5$ мг/сут на фоне комплексной терапии с применением обинутумаба.

Важным аспектом клинической эффективности терапии ВН является возможность прогнозирования длительности почечного ответа. Обинутумаб в комбинации со стандартной терапией снижал риск обострения ВН на 56%, способствуя торможению прогрессирования почечного процесса и улучшая долгосрочный прогноз.

Профиль безопасности обинутумаба в исследовании REGENCY был благоприятным, наблюдаемые НЯ — класс-специфическими. Перед назначением обинутумаба необходимо оценивать вероятность возникновения инфекционных осложнений в связи с имеющимся риском развития нейтропении и инфузионных реакций [29].

В исследовании REGENCY принимали участие российские ревматологи и нефрологи, было включено 13 пациентов из четырех центров: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург), Научно-исследовательский институт нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург), ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». На основании представленных обобщенных данных международного клинического исследования и данных российской популяции можно заключить, что оптимальный профиль пациента для назначения обинутумаба включает:

- ВН III и IV класса в сочетании с V классом, подтвержденным нефробиопсией, или без него;
- высокий индекс активности ВН и низкий индекс хронизации;
- морфологические факторы неблагоприятного прогноза: клеточные/фиброзно-клеточные полулуния, фибриноидный некроз;
- иммунологические факторы неблагоприятного прогноза: антифосфолипидный синдром или носительство антифосфолипидных антител, гипокомплементемия (C3, C4), высокие титры антител к двуспиральной ДНК и антител к C1q.

Существуют разные точки зрения на место обинутумаба в режимах терапии ВН. CD20+ В-клетки — мишень для данного препарата при высокой активности ВН. Дефицит субстрата в тканях с высоким индексом хронизации, в том числе в почечной ткани, — причина снижения эффективности терапии. Таким образом, назначение обинутумаба на старте активного ВН научно обосновано. Однако ВН — хроническое заболевание, требующее длительного лечения. Многоступенчатый индивидуализированный подбор оптимальной схемы терапии должен предусматривать препараты резерва, которыми на сегодняшний день являются все ГИБП. Выбор

схемы терапии ВН всегда должен быть пропорционален тяжести процесса, обоснован патогенетически и экономически, а также учитывать обстоятельства пациента и его приверженность терапии.

Таким образом, для успешной терапии СКВ и ВН необходим мультидисциплинарный подход, совершенствование

диагностики и индивидуализация лечения. Стандартная терапия не всегда дает желаемый эффект, поэтому включение ГИБП открывает перспективы длительной ремиссии и сокращения дозы ГК. Скоординированная работа специалистов и современные методы лечения значительно улучшат прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Асеева ЕА, Лила АМ, Соловьев СК и др. Волчаночный нефрит как особый клинико-иммунологический фенотип системной красной волчанки. Современная ревматология. 2022;16(6):12-19.
2. Асеева ЕА, Лила АМ, Соловьев СК, et al. Lupus nephritis as a special clinical and immunological phenotype of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):12-19. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-12-19.
3. Попкова ТВ, Панафидина ТА, Лила АМ. Методические рекомендации (проект). Системная красная волчанка: диагностика, лечение, мониторинг (сокращенная версия). Терапия. 2025;(1): 8-15.
4. Попкова ТВ, Панафидина ТА, Лила АМ. Methodological recommendations (draft). Systemic lupus erythematosus: diagnosis, treatment, monitoring (abbreviated version). *Terapiya*. 2025;(1): 8-15. (In Russ.).
5. Соловьев СК, Козловская НЛ, Асеева ЕА и др. Волчаночный нефрит – современные аспекты диагностики и терапии. Часть I. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):55-64. doi:10.47360/1995-4484-2024-55-64.
6. Solovyev SK, Kozlovskaya NL, Aseeva EA, et al. Lupus nephritis – modern aspects of diagnosis and therapy. Part I. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):55-64. (In Russ.) doi:10.47360/1995-4484-2024-55-64
7. Стерликов СА, Зеленова ОВ, Абрамов СИ. Эпидемиология системной красной волчанки в Российской Федерации (заболеваемость, распространенность и пространственная неоднородность показателей). Диагностическая и интервенционная радиология. 2024;18(5):38-45.
8. Sterlikov SA, Zelenova OV, Abramov SI. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Russian Federation (incidence, prevalence, and spatial heterogeneity of indicators). *Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya*. 2024;18(5):38-45. (In Russ.).
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024 Jan;105(1S):S1-S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002.
10. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis*. 2025 Oct 16:S0003-4967(25)04412-7. doi: 10.1016/j.ard.2025.09.007.
12. Izmirly PM, Kim MY, Carlucci PM, et al. Longitudinal patterns and predictors of response to standard-of-care therapy in lupus nephritis: data from the Accelerating Medicines Partnership Lupus Network. *Arthritis Res Ther*. 2024 Feb 20;26(1):54. doi: 10.1186/s13075-024-03275
13. <https://www.frontiersin.org/journals/lupus/articles/10.3389/flupu.2024.1334932/full>
14. Luis MSF, Bultink IEM, da Silva JAP, et al. Early predictors of renal outcome in patients with proliferative lupus nephritis: a 36-month cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5134-5141. doi: 10.1093/rheumatology/keab126.
15. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22(9):2531-9. doi: 10.1093/ndt/gfm245.
16. Асеева ЕА, Амирджанова ВН, Лисицына ТА, Завальская МВ. Качество жизни больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):324-331.
17. Aseeva EA, Amirdzhanova VN, Lisitsina TA, Zavalskaya MV. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(3):324-331. (In Russ.).
18. Chrysostomou C, Faustini F, Gunnarsson I, et al. Long-term Outcomes of Lupus Nephritis in Comparison to Other CKD Etiologies. *Kidney Int Rep*. 2024 Oct 28;10(1):157-168. doi: 10.1016/j.ekir.2024.10.021.
19. Воробьева ЛД, Асеева ЕА. Значение качества жизни, связанного со здоровьем, у больных системной красной волчанкой и современные инструменты его оценки. Современная ревматология. 2017;11(4):62-72.
20. Vorobeva LD, Aseeva EA. The importance of health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and modern tools for its assessment. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):62-72. (In Russ.).
21. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-62-72.
22. Kattah AG, Garovic VD. Pregnancy and Lupus Nephritis. *Semin Nephrol*. 2015 Sep;35(5):487-99. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.010.
23. Moroni G, Doria A, Giglio E, et al. Maternal outcome in pregnant women with lupus nephritis. A prospective multicenter study. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:194-200. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.012.
24. Schramm AM, Clowse ME. Aspirin for prevention of preeclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:920467. doi: 10.1155/2014/920467.
25. Hladunewich MA, Bramham K, Jim B, Maynard S. Managing glomerular disease in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(suppl_1):i48-i56. doi: 10.1093/ndt/gfw319.
26. Cabiddu G, Longhitano E, Cataldo E, et al. History of Preeclampsia in Patients Undergoing a Kidney Biopsy: A Biphasic, Multiple-Hit Pathogenic Hypothesis. *Kidney Int Rep*. 2021 Dec 17;7(3):547-557. doi: 10.1016/j.ekir.2021.12.014.
27. Лила АМ, Трофимов ЕА, Лила ВА. Системная красная волчанка: особенности течения у беременных и варианты терапии. Современная ревматология. 2015;9(3):43-47.
28. Lila AM, Trofimov EA, Lila VA. Systemic lupus erythematosus: features of the course in pregnant women and treatment options. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):43-47. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-43-47.
29. Singh AG, Chowdhary VR. Pregnancy-related issues in women with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015 Feb;18(2):172-81. doi: 10.1111/1756-185X.12524.
30. Moroni G, Doria A, Giglio E, et al. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:6-12. doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.010.
31. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359.
32. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой.

- Научно-практическая ревматология. 2015; 53(3):329-335.
- Aseeva EA, Solovlev SK, Mesnyankina AA, et al. The experience of using belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(3):329-335. (In Russ.).
25. Болотова ЕВ, Яковлева ЕВ, Ильиных ЕК, Рассовская ТА. Опыт использования анифролумаба в лечении пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1): 64-69.
- Bolotova EV, Yakovleva EV, Ilinykh EK, Rassovskaya TA. The experience of using anifrolumab in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2025;63(1):64-69. (In Russ.).
26. Lyu X, Gupta L, Tholouli E, Chinoy H. Chimeric antigen receptor T cell therapy: a new emerging landscape in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 May 2;63(5):1206-1216. doi: 10.1093/rheumatology/kead616.
27. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180.
28. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2022 Feb;101(2):403-413. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.027.
29. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2025 Apr 17;392(15):1471-1483. doi: 10.1056/NEJMoa2410965.
30. Reddy V, Klein C, Isenberg DA, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1; 56(7):1227-1237. doi: 10.1093/rheumatology/kex067.
31. Furie RA, Aroca G, Cascino MD. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan;81(1):100-107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920.
32. Al-Sawaf O, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Jan 25; 11:295-304. doi: 10.2147/DDDT.S104869.
33. Klein C, Lammens A, Schäfer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *Mabs*. 2013 Jan-Feb;5(1): 22-33. doi: 10.4161/mabs.22771.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.12.2025/24.01.2026/27.01.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена при поддержке компании «АО Рош Москва» на основании результатов работы Совета экспертов «Современные подходы к лечению волчаночного нефрита: диалог ревматолога и нефролога», состоявшегося 28 июня 2025 г. в Москве.

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 was prepared with the support of JSC Roche Moscow based on the outcomes of the Expert Council meeting “Modern approaches to the treatment of lupus nephritis: a dialogue between a rheumatologist and a nephrologist”, held on June 28, 2025, in Moscow.

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

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

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

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

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

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>

Захарова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

Козловская Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Столяревич Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>